

Aus dem Med. Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg

Abteilung Poliklinik

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Arnold

Direktor: Prof. Dr. med. P. von Wichert

## **Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose**

**Therapievergleich:**

**Thrombolyse mit Urokinase versus Heparin**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
im Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Friedamarie Trümner**

**(geb. Hartmann)**

aus Viernheim

Marburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps Universität Marburg am 28.02.2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. R. Arnold

Referent: Prof. Dr. med. J.A. Schmidt-Lucke

Korreferent: Prof.Dr. med. R. Egbring

Meinem Ehemann Johannes gewidmet

**Inhaltsverzeichnis**

Seite

<b>0. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
1.1 Einführung.....	5
1.2 Historischer Überblick.....	5
1.3 Die akute tiefe Venenthrombose .....	7
1.3.1 Pathophysiologie der akuten Phlebothrombose .....	7
1.3.2 Symptomatik der akuten Phlebothrombose.....	7
1.3.3 Diagnostik .....	7
1.4 Therapie der akuten tiefen Venenthrombose .....	8
1.4.1 Antikoagulation mit Heparin.....	9
1.4.2 Fibrinolysetherapie.....	9
1.4.3 Thrombektomie.....	12
1.5 Folgeerkrankungen der akuten Phlebothrombose .....	12
1.5.1 Pathophysiologie der chronisch venösen Insuffizienz .....	12
1.5.2 Symptomatik .....	13
1.5.3 Behandlung der chronisch venösen Insuffizienz .....	13
1.6 Therapieergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose bei Behandlung mit Urokinase und Heparin.....	14
1.7 Fragestellungen .....	14
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>16</b>
2.1 Studiengruppen .....	16
2.1.1 Daten der Studienpatienten .....	16
2.1.2 Therapieform.....	18
2.1.3 Altersstruktur der Therapiegruppen .....	18
2.1.4 Geschlechtsverteilung innerhalb der Therapiegruppen.....	19
2.2 Nachuntersuchung .....	20
2.2.1 Anamnese.....	20
2.2.2 Klinische Untersuchung .....	20
2.3 Konventionelle Dopplersonographie .....	22
2.3.1 Physikalische Grundlagen .....	22
2.3.2 Untersuchungstechnik .....	23
2.3.3 Bewertung der Untersuchungsbefunde .....	24
2.3.4 Möglichkeiten/Grenzen der Methode.....	25
2.4 Farbcodierte Duplexsonographie.....	26
2.4.1 Physikalische Grundlagen .....	26
2.4.2 Untersuchungstechnik .....	26
2.4.3 Bewertung der Untersuchungsbefunde .....	26
2.4.4 Möglichkeiten/Grenzen der Methode.....	28
2.5 Venenverschußplethysmographie mit Quecksilberdehnungsstreifen .....	29
2.5.1 Physikalische Grundlagen .....	29
2.5.2 Untersuchungstechnik .....	29
2.5.3 Bewertung der Untersuchungsbefunde .....	30
2.5.4 Möglichkeiten/Grenzen der Methode.....	31
2.6 Bewertung der radiologischen Vorbefunde (Phlebographie) .....	33
2.7 Statistik.....	33

<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>35</b>
3.1 Datenerhebung der Studienpatienten	35
3.1.1 <i>Thrombosejahr</i>	35
3.1.2 <i>Zeitpunkt der Nachuntersuchung</i>	35
3.1.3 <i>Patientenalter zum Zeitpunkt der akuten Phlebothrombose</i>	36
3.1.4 <i>Thromboseseitenverteilung</i>	37
3.1.5 <i>Thrombosealter bei Therapiebeginn</i>	37
3.1.6 <i>Thromboselokalisation</i>	38
3.1.7 <i>Nachbehandlung im Anschluß an die Therapie der akuten Phlebothrombose</i>	39
3.2 Therapieerfolg nach Behandlungsende: Beurteilung der Thromboseausdehnung mit radiologischen Merkmalen	41
3.2.1 <i>Bewertung der Phlebographie (Marder-Score) vor Behandlungsbeginn</i>	41
3.2.2 <i>Bewertung der Kontrollphlebographie (Marder-Score) nach Therapieende</i>	41
3.2.3 <i>Bestimmung der Phleboscoringverbesserung nach Ende der Therapie</i>	42
3.2.4 <i>Phleboscoringverbesserung in Abhängigkeit vom mutmaßlichen Thrombosealter</i>	44
3.2.5 <i>Vergleich der Thromboselokalisation und Thromboseausdehnung vor und nach der Therapie</i>	46
3.3 Langfristiger Therapieerfolg: Spätergebnisse	50
3.3.1 <i>Untersuchung der Auswirkungen des thrombotischen Geschehens auf das Venenlumen mittels farbcodierter Duplexsonographie</i>	50
3.3.2 <i>Untersuchung des Einfluß der Phlebothrombose auf die Funktion der Venenklappen mittels konventioneller Dopplersonographie, farbcodierter Duplexsonographie und Venenverschlußplethysmographie</i>	53
3.3.3 <i>Untersuchung der hämodynamischen Veränderungen in den venösen Gefäßen als Folge der Phlebothrombose mittels Venenverschlußplethysmographie</i>	62
3.3.4 <i>Untersuchung des klinischen Venenstatus</i>	67
3.3.5 <i>Gegenüberstellung von klinischer und apparativ – diagnostischer Bewertung der venösen Dysfunktion</i>	72
3.3.6 <i>Analyse der Untersuchungsergebnisse der beiden Studiengruppen im Zusammenhang mit Einzelfaktoren</i>	77
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>90</b>
4.1 Datenerhebung der Studienpatienten	90
4.2 Therapieerfolg nach Behandlungsende: Beurteilung der radiologischen Merkmale	91
4.3 Langfristiger Therapieerfolg: Spätergebnisse	93
4.3.1 <i>Untersuchung des Venenlumens</i>	93
4.3.2 <i>Untersuchung der Venenklappen</i>	93
4.3.3 <i>Untersuchung der hämodynamischen Parameter</i>	94
4.3.4 <i>Untersuchung des klinischen Venenstatus</i>	95
4.3.5 <i>Vergleich des klinischen Venenstatus mit der apparativ-diagnostischen Bewertung der venösen Dysfunktion</i>	96
4.3.6 <i>Untersuchung der Ergebnisse im Zusammenhang mit Einzelfaktoren</i>	97
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>101</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>103</b>
<b>7. VERZEICHNIS AKADEMISCHER LEHRER</b>	<b>114</b>
Ruhr-Universität Bochum	114
Philipps-Universität Marburg	114
Praktisches Jahr: Städt. Kliniken Kassel (Akad. Lehrkrankenhaus der Philipps-Universität Marburg)	115

## 0. Abkürzungsverzeichnis

### Im Text verwendete Abkürzungen:

Abb.	: Abbildung
Akad.	: akademisch
aPTT	: aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT III	: Antithrombin III
Aus.	: Ausstrom
av	: arteriovenös
bzw.	: beziehungsweise
ca.	: circa
cm	: Zentimeter
com.	: communis
CVI	: chronisch venöse Insuffizienz
CW	: continuous-wave
d.h.	: das heißt
et al.	: et alii
etc.	: et cetera
FCDS	: farbcodierte Duplexsonographie
fem.	: femoralis
ges.	: gesund
h	: Stunde
Hep.	: Heparin
i.v.	: intravenös
iE	: internationale Einheit
Jhdt.	: Jahrhundert
Kap.	: Kapazität
kg	: Kilogramm
kr.	: krank
mg	: Milligramm
MHz	: Megahertz
min	: Minute
Mio.	: Millionen
ml	: Milliliter
mmHg	: Millimeter Quecksilbersäule
n.Chr.	: nach Christus
NU	: Nachuntersuchung
o.g.	: oben genannt
part.	: partiell

pAVK	: periphere arterielle Verschlusskrankheit
popl.	: poplitea
PSV	: Phleboscoringverbesserung
PTS	: postthrombotisches Syndrom
PTT	: partielle Thromboplastinzeit
PW	: pulse-wave
Rekan.	: Rekanalisation
rt-PA	: rekombinanter tissue-Plasminogenaktivator
s	: Sekunde
sup.	: superficialis
SvD	: Score venöser Dysfunktion
t-PA	: tissue Plasminogenaktivator
UHSK	: ultrahochdosierte Streptokinase
Uro.	: Urokinase
V.	: Vena
v.Chr.	: vor Christus
V.fem.com./sup	: Vena femoralis communis/superficialis
V.il.ext.	: Vena iliaca externa
Vollst.	: vollständig
V.popl.	: Vena poplitea
V.saph.magna	: Vena saphena magna
V.saph.parva	: Vena saphena parva
vgl.	: vergleiche
VVP	: Venenverschlussplethysmographie
z.T.	: zum Teil

## **1. Einleitung**

### **1.1 Einführung**

Die Therapie der akuten tiefen Beinvenenthrombose wird wegen der auftretenden Spätfolgen der Erkrankung nach wie vor kontrovers diskutiert. Schätzungen beziffern die Häufigkeit der Bein- und Beckenvenenthrombosen in Deutschland auf ca. 600000/Jahr bzw. auf 1-3/100 in der Bevölkerung [45]. Damit ist die Phlebothrombose nach Herzinfarkt und Schlaganfall die häufigste akut auftretende vaskuläre Erkrankung [21]. Bei stetig zunehmendem Alter der Bevölkerung ist zudem in Zukunft mit einer Steigerung der Inzidenz zu rechnen. Anderson, Wheeler et al. konnten eine exponentiell ansteigende Häufigkeit der tiefen Beinvenenthrombose mit zunehmendem Alter nachweisen [3]. Folglich wird auch das sich langfristig nach einer Thrombose entwickelnde postthrombotische Syndrom öfter auftreten. Nach Fischer leiden ca. 13% der Erwachsenen nach einer Beinvenenthrombose an einer fortgeschrittenen chronisch venösen Insuffizienz, 2,7% an einem venösen Ulcus cruris [27]. Marshall beziffert die Prävalenz des postthrombotischen Syndroms auf 1,4/1000 Einwohner [68]. Zu den langfristigen Komplikationen gehören ebenso thromboembolische Schübe, die nach Widmer, Brandenburg et al. innerhalb von 5 Jahren nach der initialen Thrombose in 14% der Fälle beobachtet werden [129]. Diese epidemiologischen Daten zeigen an, daß es notwendig ist, eine Behandlungsform der tiefen venösen Thrombose zu finden, bei der ein postthrombotisches Syndrom seltener auftritt, oder möglichst gänzlich ausbleibt. Daher ist die Frage nach der besten Therapie zur Wiederherstellung der venösen Strombahn mit möglichst physiologischer Funktion der Venenklappen zu stellen.

### **1.2 Historischer Überblick**

Die akute Phlebothrombose ist eine der ältesten bekannten Erkrankungen der Medizingeschichte. Bereits im 13. Jhdt. v.Chr. wurden Änderungen des hämostatischen Gleichgewichtes, wie sie bei der Thrombose in Form eines Ungleichgewichtes zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Eigenschaften des Blutes auftreten, bildlich als Waage dargestellt, die zugleich auf die möglichen Folgen der Störung der Hämostase hinwies: Leben oder Tod. Zunehmende Kenntnisse der menschlichen Anatomie führten im 16. Jhdt. n. Chr. zur Entdeckung der Venenklappen, ihre Bedeutung für den venösen Rücktransport des Blutes zum Herzen wurde allerdings erst nach William Harveys Darstellung vom Kreislauf des Blutes (1628) erkannt. Entscheidende Fortschritte in der Thrombose- und Thromboembolieforschung sind Rudolf Virchow (1821-1902) zu verdanken, dessen Theorie über die "an Ort und Stelle geschehene Blutgerinnung" erstmals eine Definition der Thrombose lieferte [124]. Zudem ist die durch ihn 1856 beschriebene Trias der Entstehung venöser Thromben durch "Blutstockung, Gefäßwandschaden und Blutveränderung" bis heute aktuell [123]. Zahlreiche postoperative und postpartale Todesfälle durch eine Lungenembolie intensivierten zu Beginn des



20. Jhdts. die Erforschung der Thrombose im deutschsprachigen Raum. Erstmals wurden Sammelstatistiken wie die von de Quervain (1924) bzgl. des Auftretens und Verlaufs postoperativer Thrombosen vorgelegt [82].

### Fibrinolysetherapie

Der Beginn der modernen Thrombolysetherapie wird auf die Entdeckung des "Fibrinolysin" (spätere Streptokinase) in der Kulturflüssigkeit  $\beta$ -hämolisierender Streptokokken der Gruppe C im Jahre 1933 durch Tillett u. Garner [115] zurückdatiert. Doch bevor dieses Ende der 40er Jahre nach Erforschung des Plasminogen durch Milstone 1941 [71] zu einem ersten groben Konzept des Fibrinolysesystems führte, wurde die Phlebographie fast gleichzeitig von Bauer [7] und May [70] in der Diagnostik venöser Erkrankungen eingesetzt. Die ebenfalls in den 40er Jahren begonnene Antikoagulation mit Heparin war die erste Behandlungsform, die eine Verminderung der Embolierate bewirkte [19], [54], vor ihrem Einsatz lag die Sterblichkeit der unbehandelten, symptomatischen tiefen Venenthrombose durch fulminante Lungenembolie 1946 noch bei 5-10% [134]. Vielversprechende Ergebnisse erbrachte die klinische Erprobung des o.g. Fibrinolysin Mitte der 40er Jahre bei Patienten mit Hämatothorax [100], [116], [117]. Clifton et al. [15] und Kline [57] schafften durch die Entwicklung standardisierter Anreicherungs- und Reinigungsverfahren für Plasminogen die Grundvoraussetzungen für den späteren i.v.-Einsatz des Thrombolytikums Streptokinase. Sherry [100] und Fletcher et al. [28], [29] entwickelten schon früh Therapiestandards in der Thrombolysebehandlung. Der erfolgreiche Einsatz der Streptokinase in der Behandlung tiefer Beinvenenthrombosen seit 1959 führte in der Folgezeit zur Erprobung der Thrombolyse auch bei anderen Erkrankungen [29], [30], [79]. Pionierarbeit leisteten hierbei zwei amerikanische [53], [99] und eine europäische Gruppe [40].

Bereits 1952 nannten Sobel et al. den Plasminogenaktivatoren, der die fibrinolytische Aktivität des Urins bewirkt, Urokinase [64]. Seit Mitte der 60er Jahre wurde die Urokinase Lyse zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Ihre geringe Halbwertszeit, die mangelnde Antigenität und die im Vergleich zur Streptokinase geringere systemische Wirkung zeigten deutliche Vorteile dieser Lyseform an. In den 70er und 80er Jahren entwickelte sich die thrombolytische Therapie mit Streptokinase und Urokinase zu einer praktikablen Methode der Behandlung bestimmter Formen thromboembolischer Erkrankungen [15], [17]. Seit Mitte der 90er Jahre kam es zu einem schrittweise nachlassenden Einsatz dieser fibrinolytisch wirkenden Substanzen ohne wissenschaftliche Erklärung. Trotz zunehmender Kenntnisse des Krankheitskomplexes Thrombose, verbesserter Diagnosemöglichkeiten und Sensibilisierung für die Früh- und Spätkomplikationen bleibt die Therapie tiefer Venenthrombosen weiterhin ein erhebliches klinisches Problem. So ist es auch heute, wie der Leipziger Internist Morawitz es 1934 äußerte, noch "keine dankbare Aufgabe, das Thromboseproblem zu behandeln" [74] oder Patienten mit Thrombolytika zu behandeln.

### **1.3 Die akute tiefe Venenthrombose**

Beim thrombotischen Verschluß eines Gefäßes ist das normalerweise ausgeglichene Verhältnis von Fibrinolyse und Gerinnung zugunsten der letzteren verschoben [49].

#### **1.3.1 Pathophysiologie der akuten Phlebothrombose**

Die Phlebothrombose beginnt häufig mit kleinen Thromben in den Sinus der Venenklappen [98], mit zunehmendem Wachstum nach zentral oder peripher tritt dann die Fibrinablagerung in den Vordergrund [31]. Das Auftreten eines thrombotischen Verschlusses nicht nur in den Leitvenen sondern auch in den Seitenästen mit Behinderung des arteriellen Einstroms stellt als Phlegmasia coerulea dolens die gefährlichste Form der Venenthrombose dar. Thromben werden im Venenlumen bindegewebig organisiert. Nach Leu [62] sprossen nach 3 Tagen eines unveränderten Endothelbefundes Fibroblasten in den Thrombus, die eine Kapillarbildung anregen. Zwischen 4. und 20. Tag der Organisation finden sich blutdurchströmte Kapillaren im Thrombus. Ab dem 8. Tag sind erste kollagene Fasern nachweisbar, zwischen 2. und 8. Monat wird der ehemalige Thrombus homogenisiert, hyalinisiert oder locker gefäßreich organisiert, wobei die Gefäße zu Sinus konfluieren. Ist ein Hauptkanal entstanden, ist die Organisation abgeschlossen. Nach Wiederöffnung der venösen Strombahn bleiben die Klappensegel jedoch verklebt und funktionsuntüchtig. Es resultiert eine Defektheilung, die als Wandunregelmäßigkeit in der Phlebographie sichtbar ist. Dieser Verlauf der Thrombusorganisation wird von Leu spontane Rekanalisation genannt [62]. Trübestein et al. favorisieren die Lysetherapie bei bis zu 6 Tage alten Thrombosen wegen der höheren Rate an vollständigen Rekanalisationen (46%). Trübestein [122], Tilsner [118] und Theiss [111] fanden allerdings auch bei 1-6 Wochen alten Thrombosen in bis zu 36% eine vollständige Rekanalisation nach verlängerter Urokinaselyse unter Hochdosis.

#### **1.3.2 Symptomatik der akuten Phlebothrombose**

Das klinische Bild der akuten Phlebothrombose variiert sehr stark. Patienten klagen über Schwere- und Spannungsgefühl in den Beinen, ziehenden Wadenschmerz, Druckempfindlichkeit im Verlauf der tiefen Venen und gelegentliche Hautverfärbungen, asymptomatische Verläufe kommen jedoch ebenso vor. In 10-15% der Fälle wird die Thrombose durch eine Lungenembolie symptomatisch. Alpert und Dalen konnten mit szintigraphischen Untersuchungen nachweisen, daß >50% der Patienten, die sich mit einer tiefen Beinvenenthrombose vorstellten, bereits eine Lungenembolie erlitten hatten [2].

#### **1.3.3 Diagnostik**

Die klinische Symptomatik der Phlebothrombose ist nicht ausreichend sensitiv und spezifisch, um als alleiniges Diagnosekriterium zu bestehen. Comerota [18] und Salzmann [87] geben die Treffsicherheit der klinischen Untersuchung in der Diagnostik mit <50% an. Nach Jahrzehnten,

in denen die Phlebographie als "Goldstandard" die Thrombosedagnostik dominierte, werden derzeit zusätzlich zahlreiche nicht-invasive Methoden zur Beurteilung des Venensystems herangezogen. Hierzu zählen Dopplersonographie, Duplexsonographie, plethysmographische Untersuchungen der Venenfunktion, selten auch nuklearmedizinische und neuere radiologische Verfahren wie die Magnetresonanztomographie. George und Berry fanden in ihrer Studie über den Stellenwert der nicht-invasiven Diagnostik (Doppler, Duplex und Plethysmographie) für die Sensitivität und Spezifität dieser drei Verfahren (bei paralleler Anwendung) eine signifikante Übereinstimmung mit der parallel durchgeführten Phlebographie [36]. Verschiedene Autoren bestätigen die Treffsicherheit nicht-invasiver Methoden, jedoch wird für die praktische Anwendung ihre Kombination empfohlen [36], [50], [88], wobei die Duplexsonographie mittlerweile als "Goldstandard" der Diagnostik bezeichnet wird [78].

#### **1.4 Therapie der akuten tiefen Venenthrombose**

Die medikamentöse Behandlung der akuten Phlebothrombose hat die Vermeidung bzw. Minimierung von Früh- und Spätkomplikationen zum Ziel. Zu den kurzfristigen Therapiezielen zählt die Reduktion akuter Komplikationen. Hierzu gehört die Lungenembolie, die nach Widmer et al. bei bis zu 50% der unbehandelten Fälle auftritt [129], und die Vermeidung des Fortschreitens der Thrombose. Darüber hinaus wird der Erfolg einsetzender Sofortmaßnahmen an der Wiederherstellung der venösen Strombahn gemessen, die die Reperfusion bei möglichst physiologischer Venenklappenfunktion einschließt. Theiss [107], Trübestein [120] und Hasler/Magdalinski [46] beschreiben eine Korrelation zwischen auftretenden Spätschäden und Resultat der Akuttherapie.

Simultan oder konsekutiv werden folgende Therapiemöglichkeiten eingesetzt:

1. Antikoagulation
  - a. Heparin (akut; nachfolgend Cumarine)
  - b. Cumarine (akut und nachfolgend)
2. Beseitigung der Thrombose
  - a. Thrombolyse (akut mit Streptokinase, Urokinase, t-PA; nachfolgend Heparin oder Cumarine)
  - b. Thrombektomie (akut, auch nach Einsatz von Thrombolytika; nachfolgend Heparin oder Cumarine)
3. Bettruhe, anschließend Mobilisation mit Kompression
4. Kompression ohne Immobilisation

Die Wahl des jeweiligen Therapiekonzeptes muß für jeden Patienten individuell überprüft werden, sie ist abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung der Thrombose, von

Thrombose- und Patientenalter, Grunderkrankungen und Kontraindikationen des Patienten und letztlich auch von dessen Wunsch.

#### **1.4.1 Antikoagulation mit Heparin**

Heparin wirkt direkt über eine Komplexbildung des im Heparin enthaltenen Pentasaccharids mit Antithrombin III, konsekutiv werden durch diesen Komplex verschiedene Proteasen des Gerinnungssystems inhibiert: Thrombin und Faktor Xa nehmen hierbei die Schlüsselstellung ein [14], [48]. Im Akutstadium wird unfractioniertes Heparin intravenös in einer Dosierung von ca. 35000 iE/24h kontinuierlich infundiert oder in drei Dosierungen verteilt subcutan verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), die auf das 1,5-2,5-fache der Norm (= 60-100s) verlängert sein sollte. Verschiedene Autoren belegen hierbei eine Reduktion thromboembolischer Komplikationen bzw. eines Progreß der Thrombose auf <5% [6], [38], [47]. Initial erfolgt zudem intravenös ein Heparinbolus von 5000 iE. Harenberg [44] und Neri, Gensini et al. [76] beobachteten unter dieser Therapie eine spontane Rekanalisation von ca. 60%. Bei proximalen Thrombosen und/oder flottierendem Thrombus und bei anderweitig erhöhter Emboliegefahr sollte eine Immobilisation des Patienten erfolgen. Die Kompressionstherapie wird zur verbesserten Hämodynamik in den tiefen Venen parallel begonnen. In den USA bewährte sich die simultane Behandlung mit oralen Antikoagulantien (Warfarin) vom ersten Tag der Behandlung an [35], [51], im deutschsprachigen Raum wird der Beginn der oralen Antikoagulation nicht einheitlich gehandhabt, meist erfolgt sie einige Tage nach begonnener Heparintherapie. Alternativ zur intravenösen Behandlung mit unfractioniertem Heparin können auch unfractionierte, niedermolekulare Heparine als subcutane Gabe eingesetzt werden. Ihre Effektivität wurde in mehreren Studien bewiesen [59], [61], [101].

In zahlreichen Studien wurde unter der Therapie mit Heparin nur in 3-10% eine vollständige Rekanalisation, eine partielle Wiederöffnung der venösen Strombahn in 15% der Fälle ermittelt [22], [94], [95], [96], [97]. Die Heparintherapie ist bei vorliegenden Kontraindikationen für eine Fibrinolyse die Behandlungsform der Wahl. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Blutungen. Die heparininduzierte Thrombocytopenie Typ II, die zu schweren arteriellen und venösen thrombotischen Verschlüssen führen kann, wurde unter niedermolekularen Heparinen seltener beobachtet als bei konventioneller Heparintherapie [101].

#### **1.4.2 Fibrinolysetherapie**

Die Fibrinolyse ist ein enzymatischer Vorgang, in dessen Zentrum die Plasminbildung steht. Therapeutisch angewandt verstärkt sie diesen physiologischen Vorgang durch exogen zugeführte Plasminaktivatoren. Plasmin baut nicht nur das im Thrombus lokalisierte Fibrin ab, es greift auch im Blut zirkulierende Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen) an. Im Gegensatz zur Antikoagulation bietet die fibrinolytische Therapie die Möglichkeit der Lyse des Thrombus mit vollständiger Rekanalisation des Gefäßes unter Erhalt der Venenklappen und somit die Ver-

meidung eines sich langfristig entwickelnden postthrombotischen Syndroms [106]. Die Metaanalyse von Ehringer und Minar [22] sowie die Studie von Eichlisberger et al. [24] konnte eine deutliche Überlegenheit der Thrombolyse gegenüber der alleinigen Antikoagulation zur Prävention eines postthrombotischen Syndroms nachweisen: Nach Streptokinaselyse wurde bei 40% der Patienten phlebographisch ein Normalbefund erhoben, in der HeparinGruppe war dies nur bei 8% der Fall. Die Indikation zur Thrombolyse muß streng gestellt werden, da ihre Wirksamkeit umso größer ist, je früher die Therapie begonnen wurde, zudem können durch sie erhebliche Komplikationen entstehen. Übereinstimmend sehen mehrere Autoren die Thromboseausdehnung und -lokalisation als wichtiges Kriterium zur Einleitung der Lysetherapie besonders bei proximalen Thrombosen an [24], [112], [130]. Bei einem Thrombosealter unter 2 Wochen beobachteten Theiss [108] und Trübestein [122] nach Fibrinolyse eine vollständige Rekanalisation bei >60% ihrer Patienten, mit zunehmendem Thrombosealter sank die Rekanalisationsrate deutlich ab. Weidmann et.al betrachten Alter und Allgemeinbefinden der Patienten als Behandlungskriterium und kommen zu dem Schluß, daß eine Lysetherapie bis zum 65. Lebensjahre empfehlenswert ist, wenn keine Kontraindikationen vorliegen [126]. Allgemein gilt heute jedoch die Auffassung, daß ein fortgeschrittenes Lebensalter nicht gegen eine Thrombolysebehandlung spricht. Die Kontraindikationen der Fibrinolysetherapie sind bekannt und festgelegt. Sie betreffen die Blutungsneigung bei angeborenen oder erworbenen Blutungserkrankungen und die lokale Blutungsneigung, wie sie z.B. bei gastrointestinalen Ulcera, Trauma oder nach Operationen besteht. Generalisierte Gefäßschäden, die durch langjährigen Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie bedingt sein können, sowie zentrale Emboliequellen (cardiale Thromben; bakterielle Endocarditis) verbieten die v.a. durch Blutungskomplikationen gekennzeichnete Fibrinolyse ebenso.

In der klinischen Praxis erprobte Fibrinolytika sind Urokinase, Streptokinase und der rekombinierte Gewebe (tissue)-Plasminogen Aktivator (rt-PA). Bei allen Therapieformen sind vor und während der Behandlung alle 6-8h Verlaufskontrollen der indirekten Lysezeichen im Blut erforderlich. Hierzu zählen der Abfall des Fibrinogenspiegels, der Verlauf des Thrombelastogramms (Geschwindigkeit des Lyseeintritts), die Verlängerung der PTT sowie der Thrombinzeit und der Anstieg der Fibrin- Fibrinogenspaltprodukte. Hierdurch läßt sich die Effektivität der Therapie beurteilen, ferner ist ein Blutungsrisiko und eine Rethrombosegefahr frühzeitig erkennbar. Bei der fibrinselektiven Thrombolyse mit rt-PA und der Urokinaselyse erfolgt standardisiert eine zusätzliche Heparinisierung während der Fibrinolyse, bei der Streptokinasebehandlung wird diese im lysefreien Intervall durchgeführt. Wie bei der konventionellen Heparintherapie wird eine orale Antikoagulation an die Lysetherapie angeschlossen.

### Urokinase

Der direkte Plasminaktivator Urokinase wird in Epithelzellen der Nierentubuli gebildet, für therapeutische Zwecke erfolgt die Isolierung aus Urin oder Gewebekulturen. Da die Urokinase keine Antikörperbildung induziert, ist eine wiederholte Anwendung möglich. Die Fibrinolyse-

therapie startet mit einer intravenösen Initialdosis von 600000 iE Urokinase in 20 min, anschließend erfolgt eine Erhaltungsdosis von ca. 100000 iE/h. Parallel erfolgt die o.g. PTT-gesteuerte Heparinisierung mit 800-1200 iE Heparin/h, wobei der Zielwert der Thromboplastinzeit das 1,5-2,5-fache der Norm betragen soll. Die Indikation zur Urokinaselyse sollte nicht unbedingt von der Anamnesedauer bzw. vom Vorhandensein klinischer Symptome abhängig gemacht werden, obwohl bei kürzerer Anamnesedauer bessere Therapieergebnisse erzielt werden. Scheffler, Leipnitz et al. konnten unter hochdosierter Urokinasetherapie (250000 iE/h) unabhängig von der Dauer der klinischen Symptome einen Lyseeffekt von >50% nachweisen. Trübestein et al. erzielten mit Urokinase in gängiger Dosierung bei älteren Thrombosen (1-6 Wochen) nach 7-14 Tagen der Behandlung noch eine vollständige Rekanalisation von 7,7% und eine partielle Wiederöffnung bei 65,4% der Patienten. Gerade wegen der fehlenden Antigenität der Urokinase empfehlen die genannten Autoren diese Thrombolyseform zur Langzeittherapie älterer Thrombosen [121].

### Streptokinase

Streptokinase gehört zu den indirekten Plasminaktivatoren, d.h. die Plasminaktivierung erfolgt erst, nachdem Streptokinase und humanes Plasminogen einen Komplex gebildet haben. Streptokinase ist kein körpereigenes Produkt, sie wird aus Kulturen  $\beta$ -hämolisierender Streptokokken der Gruppe C gewonnen. Die antigene Eigenschaft der Streptokinase führt bei therapeutischer Anwendung nach 5-7 Tagen zu einer Antikörperbildung, die sowohl eine Dauertherapie als auch die Wiederholung der Behandlung innerhalb der folgenden 6-12 Monate ausschließt. Die Lysetherapie erfolgt in konventioneller Dosierung (Initialdosis 250000 iE in 30 min; Erhaltungsdosis 100000 iE/h) über 3-6 Tage. Alternativ dazu entwickelten Martin et.al. [68a] die ultrahochdosierte Streptokinaselyse (UHSK). Hierbei werden nach Applikation der Initialdosis von 250000 iE 2-3 Zyklen einer Hochdosis von 9 Mio. iE/6h durchgeführt, je 1 Zyklus täglich. In den lysefreien Intervallen erfolgt eine intravenöse Heparintherapie in der Dosierung wie bei der konventionellen Heparintherapie angegeben. Zur Prophylaxe allergischer Reaktionen erhalten die Patienten vor Therapiebeginn Prednison, in der Regel 100 mg intravenös. Heinrich und Heinrich [48] wiesen bei der UHSK eine höhere Rate der vollständigen Rekanalisation im Vergleich zur konventionellen Dosierung nach (47% versus 29%). Zudem traten in dem von ihnen untersuchten Kollektiv unter UHSK seltener Blutungskomplikationen auf (22,1% versus 36,7%).

### rt-PA

Der Plasminogenaktivator (t-PA) ist ein vom Gefäßendothel produziertes Fibrinolytikum, das seine Wirkung über eine Komplexbildung mit Plasminogen und Fibrin direkt am Thrombus entfaltet. Es wird gentechnologisch hergestellt und intravenös mit einer Dosierung von 0,25-0,75 mg/kg Körpergewicht einmal täglich appliziert. Die Therapiedauer beträgt 5-7 Tage, parallel ist eine Heparinisierung zur Antikoagulation nötig. Zimmermann et al. stellten beim Vergleich verschiedener Dosisregimes bei ansteigender Dosierung eine zunehmende Voll-

rekanalisation fest, jedoch nahm auch der Anteil schwerer Blutungen und die Rate der erfolglosen Therapie proportional zu [136].

Die lokoregionale Thrombolyse ist ein Verfahren zur gezielten Applikation eines Fibrinolytikums in der Nähe des Thrombus. Diese Methode wird hauptsächlich mit rt-PA durchgeführt, die häufigste Indikation ist die 1-Etagen-Thrombose. Die lokoregionale Lyse hat den Vorteil, daß systemische Effekte der Fibrinolyse weitgehend vermieden werden. Weidmann dokumentiert bei der lokoregionalen rt-PA-Lyse in 22% eine vollständige und in 44% eine partielle Rekanalisation [126].

### **1.4.3 Thrombektomie**

Die Indikation zur Thrombektomie kann bei ausgedehnten Thrombosen im iliaco-femoralen Abschnitt gestellt werden, wenn Kontraindikationen zur Lysetherapie bestehen. In der Regel erfolgt sie nur bei einer Anamnesedauer von weniger als 10 Tagen, ebenso bei nachgewiesener Phlegmasia coerulea dolens.

## **1.5 Folgeerkrankungen der akuten Phlebothrombose**

Die in allen abflußbehinderten Venen entstehende venöse Hypertension bedingt zahlreiche Folgeschäden, die klinisch als postthrombotisches Syndrom bzw. als sekundäre chronisch venöse Insuffizienz bezeichnet werden. Die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) ist jedoch nicht immer die Folge einer tiefen Beinvenenthrombose. Einflußfaktoren zur Entstehung der CVI sind neben Verschlüssen oder partiell rekanalisierten Venensegmenten die Klappeninsuffizienz, eine Insuffizienz der Muskelvenenpumpe, eine bidirektionale Strömung des Blutes während des Gehens und ein Reflux des Blutes in die klappeninsuffizienten Venen bei Erhöhung des intra-abdominellen Drucks. Nicolaidis fand bei 25% der Patienten, die an einem Ulcus cruris litten, ein physiologisches tiefes Venensystem und bei einem Drittel der Patienten mit positiver descendierender Phlebographie, deren Venen erweitert waren und die Klappen insuffizient schlossen, keinen Hinweis auf eine vorausgegangene Thrombose [77]. Widmer et al. beschreiben die Inzidenz der CVI 5 Jahre nach der Thrombose bei 20% der Männer und 8% der Frauen, sowie das Fehlen einer CVI bei isolierter Unterschenkelvenenthrombose [130]. Dem widersprechen andere Autoren [75], [81], [105]. In einer schwedischen Studie wurden auch bei Unterschenkelvenenthrombosen nach 5 Jahren in 37% die klinischen Zeichen einer CVI gefunden [92].

### **1.5.1 Pathophysiologie der chronisch venösen Insuffizienz**

Bei der venösen Hypertension, die durch eine Abflußbehinderung in den tiefen Venen entsteht, fließt das Blut aus den tiefen Venen über die Perforansvenen unter Zerstörung der Klappen ins

oberflächliche Venensystem. Über eine Volumenbelastung der oberflächlichen Gefäße mit nachfolgender Dilatation kann hier eine sekundäre Varikosis entstehen [86]. Der Rückstau des Blutes in die Hautvenen bewirkt die Corona phlebectatica paraplantis, die typischerweise zuerst oberhalb des Innenknöchels erscheint [86]. Aus den Kapillaren austretende und zu Hämosiderin abgebaute Erythrocyten verursachen die bräunliche Pigmentverschiebung am distalen Unterschenkel, trophische Störungen ziehen ein Ulcus cruris venosum nach sich. Dilatierte Perforansvenen zeigen eine Mehrdurchblutung an, die von Muskel- und tiefen Venen ausgeht [113], [114]. Durch erweiterte Kapillarporen kommt es über das sog. Stretch-pore-Phänomen zu einem verstärkten Austritt von Proteinen und Wasser durch die geschädigte Kapillarmembran ins Interstitium mit Beschleunigung des Lymphabflusses [133]. Nach Überschreiten der Transportkapazität der Lymphe bildet sich ein sichtbares Ödem. Neben den Lymphkapillaren werden auch Blutkapillaren geschädigt, die Folge sind einzelne thrombosierte Kapillarschlingen, die klinisch als Atrophie blanche imponieren [26], [33]. Franzeck et al. fanden bei der transkutanen Messung des Sauerstoffpartialdruckes bei der chronisch venösen Insuffizienz eine signifikante Erniedrigung [32]. Arbeitsgruppen um Leu konnten die Zerstörung der Architektur der Hautgefäße elektronenmikroskopisch nachweisen [63], [127].

### **1.5.2 Symptomatik**

Im Vordergrund stehen unspezifische Beschwerden wie bewegungsabhängige Schmerzen (Claudicatio intermittens venosa), Schwellneigung der Beine in Orthostase bzw. nach längerem Sitzen, Schweregefühl und Müdigkeit der Beine sowie cyanotische Verfärbungen. Widmer et al. begründeten drei Schweregrade der chronisch venösen Insuffizienz [132]:

Grad I: diskretes Stauungsödem, Corona phlebectatica paraplantis

Grad II: zusätzlich Stauungsdermatose, Atrophie blanche, Depigmentierung oder Hyperpigmentierung, Stauungsinduration, Ekzem

Grad III: abgeheiltes (IIIa) oder florides (IIIb) Ulcus cruris

### **1.5.3 Behandlung der chronisch venösen Insuffizienz**

Die Behandlung der CVI basiert im wesentlichen auf einer konsequenten Kompressions- und Ulcustherapie. Die Verhinderung der oberflächlichen Venenhypertension kann vorrübergehend durch chirurgische Intervention erfolgen. Die sog. Sklerotherapie oder Ligatur insuffizienter Vv. Perforantes kann nach gezielter Indikation vorrübergehend erfolgreich durchgeführt werden. Die Kompressionstherapie bewirkt eine Verminderung der venösen Hypertonie durch Förderung der Muskel- Gelenk- Pumpe. Das unter Belastung zentripetal geförderte Blutvolumen steigt signifikant an und korreliert positiv mit dem ansteigenden Andruck der Kompressionsstrümpfe [80], [133]. Ferner ermöglicht die Kompression durch den beschleunigten venösen Rückstrom eine Verringerung des interstitiellen und intravasalen Blutvolumens und somit eine



Thrombose(rezidiv-) und Ulcusprophylaxe [11], [66]. Die 4 Klassen der Kompressionsstrümpfe unterscheiden sich durch ihre Tiefenwirkung [11], [66]:

Klasse I (Anpressdruck ca. 20mmHg) hat keine Tiefenwirkung und eignen sich zur Therapie bei der CVI im Stadium I.

Klasse II (ca. 30mmHg) wird bei Schäden der extrafaszialen Venen bei einer CVI im Stadium I-II angewendet.

Klasse III (ca. 40mmHg) dient der Behandlung einer CVI II-III bei nachgewiesener Klappeninsuffizienz.

Klasse IV (ca. 60mmHg) kommt mit starker Tiefenwirkung beim schweren postthrombotischen Syndrom und beim derben Lymphödem zum Einsatz.

## **1.6 Therapieergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose bei Behandlung mit Urokinase und Heparin**

Es liegen zahlreiche Studien vor, die das kurzfristige Therapieergebnis nach Thrombolyse mit Urokinase und Heparin dokumentieren. Dabei werden die besten Resultate unter fibrinolytischer Behandlung gesehen: Nach einer Urokinaselyse beschreiben Scheffler, Leipnitz et al. (1988) unabhängig von der Anamnesedauer eine komplette Wiederherstellung der venösen Strombahn in 31,5% und eine partielle Rekanalisation in 36,3% der Fälle [89]. Die Ergebnisse decken sich mit denen von Trübestein (1979) [121], Breddin und Krzywanek (1982) [14], Krzywanek (1988) [58] und Seifried (1993) [97]. Dagegen führt die Heparintherapie nur in bis zu 10% zu einer vollständigen Rekanalisation, die partielle Wiederöffnung gelingt in 15% der Fälle (Seifried 1990 [96], Seifried 1993 [97]). Langzeitstudien nach alleiniger fibrinolytischer Behandlung mit Urokinase liegen im Gegensatz zur Streptokinasetherapie nicht vor. Arnesen et al. beschreiben durchschnittlich 76 Monate nach der Akuttherapie mit Heparin in 33% der Fälle ein leichtes und in 67% ein schweres postthrombotisches Syndrom [5]. In der Metaanalyse von Theiss wurde nach Heparinbehandlung bei 5% eine physiologische Klappenfunktion, in 70% ein postthrombotisches Syndrom und in 9% ein Ulcus diagnostiziert [109].

## **1.7 Fragestellungen**

Spätergebnisse nach Urokinaselyse wurden bisher nicht ermittelt. Resultate nach Abschluß der Akutbehandlung zeigen in zahlreichen Studien eine Überlegenheit der Lyse im Vergleich zur alleinigen Heparintherapie [13], [25], [55], [58], [65], [73], [89], [95], [97], [121], [122]. Motivation zur Durchführung dieser Studie war es, die Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose im Therapievergleich zwischen Urokinase und Heparin zu untersuchen. Dabei ergaben sich folgende Fragen:

1. Kann vom kurzfristigen Therapieerfolg auf sich langfristig entwickelnde Spätschäden geschlossen werden?

2. Zeigt sich die Urokinaselyse bei gleichzeitiger Heparinbehandlung der konventionellen alleinigen Heparintherapie gegenüber durch ein vermindertes Auftreten von Spätkomplikationen wie CVI und PTS überlegen?
3. Korrelieren die Ergebnisse der morphologischen und funktionellen Diagnostik der Spätschäden mit dem klinischen Bild und der Symptomatik der betroffenen Patienten?
4. Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Analyse der Spätergebnisse für die zukünftige Thrombolysetherapie?

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiengruppen**

Mit Hilfe der klinischen Untersuchung und verschiedenen nicht-invasiven Methoden der Diagnostik wurde versucht, bei Patienten, die 5-10 Jahre zuvor an einer Phlebothrombose erkrankt waren, den für die Fragestellung wichtigen aktuellen Venenstatus darzustellen und vergleichende Rückschlüsse auf die Langzeitergebnisse der beiden Thrombolysetherapien zu ziehen.

#### **2.1.1 Daten der Studienpatienten**

Zur Auswahl der Patienten, die an der Studie teilnehmen sollten, wurde Einsicht in archivierte Akten von Patienten genommen, die in den Jahren 1984-1990 unter dem Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose stationär in die Medizinische Klinik der Philipps-Universität Marburg aufgenommen worden waren. Nach Auswertung der Stationsbücher aller internistischen Stationen der Klinik sowie der Intensivstation wurden 634 Akten überprüft. Nach Akteneinsicht ließen sich 529 Patienten finden, bei denen retrospektiv tatsächlich eine Phlebothrombose vorlag, bei 105 Patienten traf die in den Stationsbüchern dokumentierte Verdachtsdiagnose nicht zu. Um die erhobenen Daten nach Akteneinsicht möglichst exakt mit denen der Nachuntersuchungen vergleichen zu können, sollte die dokumentierte Thrombose die einzige gewesen und nur an einer Extremität aufgetreten sein, wobei isolierte Unterschenkelthrombosen zum Ausschluß eines Patienten führten. Es sollte eine Urokinaselyse über 6-10 Tage mit begleitender Heparinisierung bzw. eine alleinige Heparintherapie über 10-14 Tage erfolgt sein. Zudem sollte die Krankenakte eine exakte Dokumentation der Anamnese, Diagnostik und Therapie enthalten (initiale Phlebographie und Kontrollphlebographie, sowie Therapieschema mit Dosierungsangaben und Kontrolle der Laborparameter). Eine vorbestehende Neigung zu thromboembolischen Komplikationen, wie sie beim hereditären AT III-Mangel auftritt, sollte bei den Patienten wegen der hierdurch verminderten Heparinempfindlichkeit ausgeschlossen sein.

Folgende, zuvor ausgearbeitete Ausschlußkriterien wurden beachtet (in Klammern ist die Anzahl der betroffenen Patienten angegeben):

1. Tod des Patienten an Thrombosefolgen (2) oder an sonstigen Ursachen (30)
2. Nach Aktenlage seit der Erstthrombose aufgetretene ipsi- oder kontralaterale Rezidivthrombose (46)
3. Erstthrombose beidseits (6)
4. Unvollständige Krankenakte (205)

5. Therapieabbruch durch den Patienten (1)
6. Isolierte Unterschenkelthrombose (7)
7. Chirurgische Intervention/Thrombektomie (10)
8. Phlebothrombose als paraneoplastisches Syndrom (6)
9. Nach Aktenlage Multimorbidität des Patienten bzw. Lebensalter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung >85 Jahre (7)
10. Nach Aktenlage Therapie in Form der Streptokinaselyse (31) oder nur Angabe "Lyse" (24)

Bei Durchsicht der Krankenakten nach o.g. Kriterien kamen 375 Patienten nicht für die Studie in Frage, 154 Patienten (88 Heparin, 66 Urokinase) wurden als primär studientauglich eingestuft und bis zu dreimal schriftlich zur Nachuntersuchung eingeladen. Von den Eingeladenen lehnten 11 Patienten (7,1% der Eingeladenen) eine Nachuntersuchung ab, 16 der Angeschriebenen (10,4%) waren wegen Wohnsitzwechsels nicht mehr erreichbar, von 40 Patienten (26%) erfolgte keine Rückmeldung. Zudem waren 8 Patienten (5 Patienten der Heparin, 3 Patienten der Lysegruppe; insgesamt 5,2%) in der Zwischenzeit verstorben. Die Anzahl verstorbener Patienten war bei den Therapiegruppen nicht statistisch bedeutsam unterschiedlich ( $p = 0,75$ ). Die übrigen 79 Patienten (42 Heparin, 37 Urokinase; 51,3% der Eingeladenen) wurden zu einem vereinbarten Termin nachuntersucht, wobei nach ausführlicher Anamnese weitere 20 Patienten nicht für die Studie in Frage kamen, da sie zwischenzeitlich folgende Ausschlusskriterien erworben hatten: 10 Patienten hatten eine Rezidivthrombose erlitten (6 Heparin (14,3%), 4 Urokinase (10,8%)), die Rezidivrate unterschied sich zwischen den Gruppen nicht bedeutsam ( $p = 0,64$ ). 2 Heparinpatienten schieden wegen einer klinisch bedeutsamen pAVK aus (4,8%), bei 8 Patienten (5 Heparin (11,9%), 3 Urokinase (8,1%)) konnten wegen ihrer Multimorbidität nicht alle Untersuchungen durchgeführt werden. Die restlichen Studienpatienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, 29 Probanden hatten eine Urokinasetherapie, 30 Patienten eine Heparintherapie erhalten.

Um einen aussagekräftigen Vergleich der beiden Gruppen zu ermöglichen, wurden erneut die bestehenden Voraussetzungen der Studienprobanden überprüft. Dabei fiel auf, daß eine Gegenüberstellung der Ergebnisse nur dann sinnvoll sein würde, wenn bei folgenden Aspekten eine bestimmte Homogenität zwischen den Gruppen bestand:

- gleicher Zeitpunkt der Nachuntersuchung (in Jahren)
- gleiches Patientenalter (in Jahren)
- gleicher durchschnittlicher Phleboscoring (nach Marder) vor Therapie

Nach dem t-Test für unabhängige Variablen konnten bzgl. der Parameter Patientenalter ( $p = 0,160$ ) und Phleboscoring vor Therapie ( $p = 0,218$ ) signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen ausgeschlossen werden. Nach Homogenisierung der Therapiegruppen

gemäß dieser beiden Parameter lag die Gruppengröße bei 20 Patienten je Therapieform. Der Nachuntersuchungszeitpunkt ergab keine Homogenität zwischen den Therapiegruppen ( $p = 0,002$ ), da die Urokinasetherapie durchschnittlich früher durchgeführt wurde, jedoch zeigten je 16 der 20 Patienten (80%) der beiden Studiengruppen eine vergleichbare Nachbeobachtungsdauer ( $p = 0,103$ ), alle erhobenen Parameter des gesamten Kollektivs von 40 Patienten wurden bei diesen 32 Patienten kontrolliert, grundsätzliche Verfälschungen der Spätergebnisse konnten somit ausgeschlossen werden. Der drop out betrug 114 von 154 primär als studientauglich ermittelten Patienten (74,0%), es waren 68 Heparin- und 46 Urokinasepatienten (77,3% und 69,7%). Jedoch konnte nachgewiesen werden, daß sich die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschied ( $p = 0,290$ ).

### **2.1.2 Therapieform**

#### Konservative Therapie: Heparin intravenös

Die 20 Heparinpatienten hatten zunächst einen Heparinbolus von 5000 iE intravenös erhalten. Anschließend wurde die kontinuierliche Dauerinfusion mit Heparin begonnen, die Dosis lag zwischen 500-1500 iE/h, das entsprach ca. 30000-40000 iE in 24 Stunden. Die Therapiedauer betrug bei der alleinigen konventionellen Heparinbehandlung 10-16 Tage. Die intravenöse Heparintherapie wurde 3x täglich durch Kontrollen der PTT überwacht. Zielwert der PTT war eine 1,5-2,5-fache Verlängerung der physiologischen PTT (60-100s). Je nach Ergebnis der Blutuntersuchung wurde die Dosierung des Heparin nach folgendem Schema angepaßt:

1. PTT <60s: Heparin i.v. >1200 iE/h (1500 iE/h)
2. PTT = 60-100s: Heparin i.v. = 1200 iE/h
3. PTT >100s: Heparin i.v. <1200 iE/h (1000-500 iE/h)

#### Thrombolysetherapie: Urokinase intravenös

Initial erhielten alle 20 Lysepatienten 600000 iE Urokinase als Kurzinfusion in 30 Minuten, anschließend wurde die Erhaltungsdosis von 100000 iE/h intravenös als Dauerinfusion gegeben, das entsprach ca. 2,4 Millionen iE/24 Stunden. Die Therapiedauer betrug bei der Lysebehandlung 6-10 Tage. Simultan erfolgte eine Heparinisierung über 10-14 Tage analog der konventionellen Heparintherapie.

### **2.1.3 Altersstruktur der Therapiegruppen**

Das Lebensalter der Patienten lag in der Heparingruppe bei durchschnittlich 60,6 (31-82) Jahren, das der Urokinasegruppe bei 58,0 (35-74) Jahren. Ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Studiengruppen konnte ausgeschlossen werden ( $p = 0,16$ ).

#### **2.1.4 Geschlechtsverteilung innerhalb der Therapiegruppen**

Eine größere Anzahl der Studienpatienten war männlichen Geschlechts, in beiden Therapiegruppen lag ihr Anteil bei 65% (Frauen 35%), somit war die Geschlechtsverteilung zwischen den 2 Gruppen übereinstimmend.

## 2.2 Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchung beinhaltete die Anteile Anamnese, klinische Untersuchung, konventionelle Dopplersonographie, farbcodierte Duplexsonographie und Venenverschußplethysmographie mit Quecksilberdehnungsstreifen. Sie wurde von 2 Untersuchern, beides Doktoranden durchgeführt, wobei die Anteile Anamnese und klinische Untersuchung/apparative Diagnostik getrennt wurden, d.h. der Untersucher war nicht über die Vorgeschichte des Patienten informiert. Beide Doktoranden waren durch einen erfahrenen Arzt in die verschiedenen Untersuchungstechniken eingewiesen worden. Nach einer ausgiebigen Übungsphase führten sie die Nachuntersuchung der Patienten selbständig durch.

### 2.2.1 Anamnese

Die Anamnese umfaßte eine retrospektive Befragung zum Akutereignis in Ergänzung zu den der Krankenakte entnommenen Daten, sowie Angaben über die Maßnahmen im Anschluß an die Phlebothrombose (Diagnose einer Gerinnungsstörung, Dauer der Antikoagulation und der Kompressionsbehandlung, Rezidiv). Danach wurden die Patienten über ihre Symptomatik des postthrombotischen Syndroms wie Schwellung, Schmerzen, Juckreiz sowie über den Beginn und Verlauf des Ulcus cruris befragt.

### 2.2.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung der unteren Extremitäten betraf die Inspektion der Beine im Seitenvergleich zum Ausschluß oder Beweis einer V.saph.magna-/V.saph.parva- oder Perforansinsuffizienz, einer Ast- oder Besenreiservarikosis, sowie von Ödemen, Pigmentverschiebungen, Ekzem oder Ulcus. Außerdem wurde beidseits der Ober- und Unterschenkelumfang gemessen und der Pulsstatus erhoben. Danach erfolgte nach Widmer et al. [132] eine Einordnung dieser objektiven Bewertung in 4 Stadien der chronisch venösen Insuffizienz wie folgt:

**Stadium 0:** keine Veränderung, Besenreiservarikosis

**Stadium I:** geringe trophische Hautveränderungen wie isolierte Pigmentverschiebung, isoliertes Ödem, isolierte Umfangsvermehrung

**Stadium II:** ausgeprägte trophische Hautveränderungen wie Pigmentverschiebung und Ekzem und/oder Ödem und Umfangsvermehrung

**Stadium III:** Ulcus cruris

Wie in Tabelle 2.2.2.1 zu sehen, wurde zur numerischen Bewertung des äußeren Status der unteren Extremitäten in der Nachuntersuchung in Anlehnung an Brandjes et al. [12] folgendes Punktesystem (Score venöser Dysfunktion = SvD) eingeführt. Die maximal erreichbare Punktzahl betrug 30 Punkte:

Parameter	Punktzahl
Varikosis V.saph.magna Oberschenkel	1
Varikosis V.saph.magna Unterschenkel	1
Varikosis V.saph.parva Unterschenkel	1
Astvarikosis Oberschenkel	1
Astvarikosis Unterschenkel	1
Perforansinsuffizienz	1
Besenreiservarikosis Unterschenkel	1
Ödem	3
Umfangsvermehrung im Vgl. zum gesunden Bein	3
Pigmentverschiebung	4
Ekzem	4
Ulcus cruris	9

*Tabelle 2.2.2.1: Schema zur Bewertung der chronisch venösen Insuffizienz zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (modifiziert nach Brandjes et al. [12])*



## 2.3 Konventionelle Dopplersonographie

Ultraschall zählt derzeit zu den dominanten Screening-Methoden in der Gefäßdiagnostik und ist das Verfahren der Wahl bei tiefen Beinvenenthrombosen der unteren Extremitäten. Unter dem Begriff "Ultraschall" werden verschiedene Techniken zusammengefaßt, dazu zählen PW (pulse-wave)-Doppler, CW (continuous-wave)-Doppler, Farbdoppler und B-Mode (konventionelles Ultraschallbild).

Die Dopplersonographie ist eine seit 1972 in der Gefäßdiagnostik etablierte Methode (Strandness et al [104]), die über die Messung des arteriellen Drucks und als Suchverfahren für großkalibrige av-Fisteln hinaus zur Beurteilung des proximalen venösen Abflusses und der Schlußfähigkeit der Venenklappen eingesetzt wird [90]. Sie ermöglicht es, sowohl Durchgängigkeit als auch Klappenfunktion der tiefen und oberflächlichen Venen, einschließlich ihrer Äste und Verbindungen zu erfassen [23]. Hierdurch kann die Hämodynamik im Gefäß beurteilt werden.

### 2.3.1 Physikalische Grundlagen

Das Doppler-Ultraschallverfahren geht auf die Beobachtung des Mathematikers und Physikers Christian Johann Doppler (1803-1853) zurück, daß Schallwellen, die auf ein bewegtes Medium treffen, unter Änderung ihrer Frequenz reflektiert werden [90]. Die Frequenzverschiebung zwischen Sende- und Empfangsfrequenz (Doppler-Shift) läßt sich berechnen und erlaubt Aussagen über die Strömungsverhältnisse im Gefäßsystem. Das Ausmaß der genannten Frequenzverschiebung ist dabei abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (d.h. der Erythrocyten), der Sendefrequenz der Schallsonde und der Neigung der Sonde zum Gefäß (optimaler Sondenwinkel  $\alpha = 45^\circ$ ; bei Sondenwinkel  $\alpha = 90^\circ$  erfolgt kein Signal, da  $\cos 90^\circ = 0$ ) [106]. Die Aussendung eines kurzen Ultraschallimpulses und der kontinuierliche Empfang des zurückkommenden Ultraschalls (PW-Doppler) werden als A-Mode (**A**mplitudeaufzeichnung), B-Mode (**B**rightness = Helligkeit) mit Erzeugung eines zweidimensionalen Bildes oder als M-Mode (**M**otion = Bewegung) zur Erfassung dynamischer Prozesse registriert und digital verarbeitet [56], [85].

Die in der Dopplersonographie verwendeten Frequenzen liegen zwischen 3,5 und 10 MHz, wobei niedrigere Frequenzen (3,5-5 MHz) im Gegensatz zu höheren (7-10 MHz) eine höhere Eindringtiefe bei breitem Schallkegel ermöglichen [86].

Beim CW-Doppler wird kontinuierlich gesendet und empfangen. Auf diese Weise wird über die nicht-direktionale Signalwiedergabe hinaus, die das Vorhandensein einer Strömung nachweist, auch eine direktionale Anzeige der Strömungsrichtung möglich. Sie erfaßt beispielsweise die Strömung einer Arterie und Vene nebeneinander. Venöse Strömungen zeigen sich in der Strömungskurve als niederfrequente atmungsabhängige Summenkurven unterhalb der Nulllinie, arterielle Strömungen erscheinen hochfrequent und pulssynchron oberhalb dieser [106].

In dieser Studie wurde die konventionelle Dopplersonographie mit dem Gerät Sonodop 9000 (Serien-Nr. 12949049) durchgeführt, es wurde eine Stiftsonde mit einer Frequenz von 8 MHz verwendet.

### **2.3.2 Untersuchungstechnik**

Zur Beurteilung der Becken- und proximalen Oberschenkelstrombahn wurde die Untersuchung in der Leiste des in Rückenlage befindlichen Patienten begonnen. Unterhalb des Leistenbandes erfolgte zunächst das Aufsuchen der V.fem.communis mit der 8 MHz-Stiftsonde im 45°-Winkel zum Gefäßverlauf, erkennbar an ihrer niederfrequenten heulenden Strömung, medial des peitschenden arteriellen Strömungsgeräusches. Nach Einstellung der maximalen, weitgehend artefaktfreien Strömung wurde der spontane Fluß registriert. Anschließend erfolgten folgende Untersuchungsmanöver:

#### A. Atemabhängige Strömungsmodulation

Während der Inspiration bewegt sich das Zwerchfell nach kaudal, der intraabdominelle Druck steigt und die V.cava wird komprimiert. Dadurch steigt der Strömungswiderstand für das zum Herzen fließende Blut. In der Strömungskurve erreichen die niederfrequenten Amplituden der venösen Strömung die Nulllinie bei normaler Atmung nicht, während der vertieften Atmung berühren sie die Nulllinie, der venöse Fluß ist spätinspiratorisch stark verlangsamt oder unterbrochen [10], [86], [133]. Zur Dokumentation der atemabhängigen Strömungsmodulation wurde jeder Patient aufgefordert, nach zunächst normaler Atmung ca. 5 vertiefte Atemzüge zu tätigen.

#### B. Valsalva-Manöver

Unter weiterer Erhöhung des intraabdominellen Druckes durch Einsatz der Bauchpresse mit geschlossener Stimmritze wird die Schlußfähigkeit der Venenklappen überprüft. Die venöse Strömungskurve verläuft unter Valsalva beim Gesunden auf der Nulllinie. Das Valsalva-Manöver erfolgte mehrmals im Wechsel mit normalen Atemzügen, wobei die Patienten nach tiefer Inspiration wie zur Defäkation pressen sollten.

#### C. Proximale/distale Kompression

Durch manuell ausgelöste beschleunigte Strömungen bei Extremitätenkompression proximal und distal der Stiftsonde lassen sich a-(= augmented) sounds registrieren. Dabei bewirkt die Kompression eine kurzzeitige Entleerung und anschließende Wiederauffüllung der Vene [10], [106]. Die Überprüfung der Strömung in der V.poplitea erfolgte in Bauchlage, durch Hochlagerung des Unterschenkels gelang eine Flexionsstellung im Kniegelenk von 45°. Dadurch strömt das Blut weitgehend kompressionsfrei in den Gefäßen der Kniekehle. Anschließend wurde die häufig paarig verlaufende V.poplitea aufgesucht, nach Registrieren des spontanen Flusses erfolgten die oben genannten Untersuchungsmanöver.

### 2.3.3 Bewertung der Untersuchungsbefunde

Alle Untersuchungsbefunde wurden stets im Vergleich mit der Gegenseite betrachtet, wobei die entscheidenden Kriterien das Vorliegen und die anatomische Lokalisation des Reflux waren.

Als Normalbefunde in der Dopplersonographie galten:

- phasisches, mit der Respiration verlaufendes Strömungssignal
- Strömungsverlangsamung bzw. kurzer Strömungsstop bei tiefer Inspiration
- sofortiger Strömungsstop der orthograden Blutströmung unter Valsalva (beweist die Schlußfähigkeit der Venenklappen)
- evtl. kurzdauernder (<1s) Reflux bei anatomischer Lage des ersten schlußfähigen Klappenpaares distal der Saphenamündung [10], [106] bzw. bis zum Klappenschluß
- während der distalen Kompression ist eine herzwärts gerichtete Strömung nachweisbar, die nach Dekompression bei intakten Venenklappen sistiert, keine anschließend nach peripher gerichtete Strömung
- auf den unter proximaler Kompression durch kurze periphere Strömung ausgelösten Klappenschluß erfolgt nach Dekompression eine physiologische, herzwärts gerichtete Strömung

Folgende Untersuchungsbefunde kennzeichneten venöse Erkrankungen:

- fehlende Atemmodulation der venösen Strömung mit kontinuierlicher Strömung unter vertiefter Atmung (fehlender Strömungsstop) bzw. erhaltenes Strömungssignal während des Valsalva-Manövers mit retrogradem Blutfluß (Klappeninsuffizienz)
- verstärkte kontinuierliche Strömung bzw. erhöhter atemphasischer Fluß in der V.saph.magna als indirekter Thrombosehinweis
- fehlendes spontanes Strömungssignal bei Venenokklusion
- Reflux in die V.saph.magna unter Valsalva als Beweis einer insuffizienten Mündungsklappe [133]
- Reflux in die V.poplitea unter Valsalva als Hinweis auf eine Klappeninsuffizienz der tiefen Oberschenkelvenen
- Bei Klappeninsuffizienz folgt bei distaler Kompression auf die herzwärts gerichtete eine periphere Strömung nach Dekompression
- während der proximalen Kompression kommt es bei Klappeninsuffizienz ohne Strömungsstop zu einem peripher gerichteten Blutfluß, nach Dekompression folgt die orthograde Strömung

### **2.3.4 Möglichkeiten/Grenzen der Methode**

Die Dopplersonographie ermöglicht als nicht-invasive, einfache Technik die Diagnostik eines freien oder behinderten venösen Abstroms. Das Ausmaß venöser Strömungseinschränkungen und ihre exakte Lokalisation (intravasal/extravasal) lässt sich nicht differenzieren, ebenso wenig lässt sich das Alter venöser Obstruktionen bestimmen. Die in der Literatur angegebenen Daten zu Sensitivität und Spezifität der Dopplersonographie in der Diagnostik der Phlebothrombose liegen um 90% bzw. 85%, wobei die Treffsicherheit von distal nach proximal zunimmt [11], [52], [60], [84], [86], [133]. In der Refluxdiagnostik ergibt sich für die V.poplitea eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 92% [78]. Zur Diagnosesicherung sind zusätzliche Methoden nötig, im Rahmen der Verlaufskontrolle ist das Verfahren flexibel einsetzbar.

## **2.4 Farbcodierte Duplexsonographie**

Die farbcodierte Duplexsonographie zeigt einen Überblick über das Strömungsverhalten des Blutes im untersuchten Gefäß [86], da sie gleichzeitig eine morphologische Information über die Gefäße einschließlich perivaskulärer Strukturen und eine gezielte hämodynamische Abklärung ermöglicht [23].

### **2.4.1 Physikalische Grundlagen**

Das Duplexverfahren kombiniert die Real-time-Sonographie (B-Bild) mit dem gepulsten Doppler. Dabei gestattet das sonographische Bild eine exakte Platzierung des Dopplerimpulses in das Gefäßlumen. Bei der konventionellen Duplextechnik entsteht durch Punkt-für-Punkt-Rekonstruktion des Dopplersignals die Tiefenauflösung in Grauwertstufen, bei der farbcodierten Duplexsonographie werden die mit dem Doppler gemessenen Strömungswerte nach Richtung und Geschwindigkeit in Farben umgesetzt und dem B-Bild überlagert. Die international gültige Codierung (rot: Fluß gegen den Schallkopf, blau: vom Schallkopf weg) entspricht dabei der des konventionellen Dopplers. Die Helligkeit der Farbe nimmt mit zunehmender Fließgeschwindigkeit zu. Aus dem Grauwertbild ergeben sich Informationen zur Morphologie des betrachteten Objekts, die Farbcodierung kennzeichnet Bewegungen im Bildfeld [56]. Die verwendeten Frequenzen für venöse Darstellungen liegen bei 5-10 MHz [128], wobei dem 7,5 MHz B-Bild ein 5 MHz gepulster Doppler überlagert wird. In der vorliegenden Studie wurde das Duplexsonographiegerät "CS 197 Integral" der Firma PICKER verwendet, die Untersuchungen erfolgten mit einem 5 MHz-Ultraschallkopf.

### **2.4.2 Untersuchungstechnik**

Die Lagerung der Probanden, die Auswahl der zu betrachtenden Gefäßabschnitte sowie der Untersuchungsablauf wurde der Dopplersonographie analog durchgeführt. Die Venen wurden im Längs- und Querschnitt dargestellt. Nach Registrierung des spontanen Blutflusses wird die atemabhängige Strömungsmodulation und das Valsalva-Manöver durchgeführt, anschließend folgt die distale und proximale Kompression. Außerdem erfolgt eine direkte Venenkompression mit dem Schallkopf im Querschnittbild in 90°-Position (hierdurch wird ein seitliches Abweichen des Schallkopfes aus der Schallebene verhindert).

### **2.4.3 Bewertung der Untersuchungsbefunde**

Wie bei der Dopplersonographie wurden auch die Untersuchungsbefunde der farbcodierten Duplexsonographie im Seitenvergleich auf Veränderungen des Lumens und das Auftreten eines Reflux hin beurteilt.

Folgende Kriterien kennzeichneten Normalbefunde:

- Venen erscheinen als echoarmes Band mit zarter weißer Berandung
- benachbart pulsierende Arterien [85]
- bandförmiger venöser Fluß während der Expiration, endinspiratorischer Strömungsstop
- atemmodulierte Lumenschwankungen [85] und Klappenbewegungen
- das Lumen ist in der Systole vollständig mit Farbsignalen ausgefüllt, wobei die Farbcodierung in der Lumenmitte (höhere Geschwindigkeit) heller erscheint als am Rand (niedrigere Geschwindigkeit)
- Kompressibilität der Vene (Venenkollaps) durch den Schallkopf [84], [85], [89]
- Strömungsstop und Venenaufweitung unter Valsalva: Venenquerschnitt >Arterienquerschnitt [85]
- Proximale Kompression führt bei Betrachtung der Poplitea-Region zum Strömungsstop

In der Diagnostik pathologischer Befunde galten folgende Kriterien:

- fehlende Komprimierbarkeit durch den Schallkopf [20], [31], [42], [43], [83], [91].
- fehlender Spontanflow/Flow bei distaler Kompression (Hinweis auf Venenokklusion)
- fehlender Stop des Flußsignals und der Venenaufweitung unter Valsalva bei Thrombose, Reflux als Hinweis auf eine Klappeninsuffizienz
- Kaliberzunahme einer thrombosierten Vene (indirekter Hinweis)
- erhöhte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes bei Venenstenosen, turbulente Strömungen sind an grüner Farbcodierung erkennbar
- Zunahme der Venenwanddicke, fehlende Fortleitung der Venenwandbewegung (typischer Doppelschlag), sichtbare Plaques der Venenwand, verdickte Venenklappen
- unterschiedliche Echogenität des Lumens, zunehmende Echodichte bei steigendem Organisationsgrad des Thrombus
- reduzierte Abgrenzbarkeit zum perivasalen Gewebe
- Aufweitung der Vene distal des Strömungshindernisses
- sichtbare Kollateralvenen

Zur numerischen Bewertung des Venenlumens wurde folgendes Punktesystem eingeführt:

- 0:** Durchgängiges Venenlumen ohne Hinweis auf Kalibersprünge oder hämodynamische Beeinträchtigungen
- 1:** Lumenkalibersprünge gegenüber Venenabschnitten, die proximal oder distal gelegen sind, die Einengung reduziert die Hämodynamik in der venösen Strombahn um weniger als 50%

- 2: Lumenkalibersprünge mit Reduktion des venösen Flows um mehr als 50%
- 3: Fehlender Nachweis eines durchgängigen Venensystems, Strömungsstop

Die Bewertung erfolgte über der V.poplitea, der V.femoralis com./sup. und der V.iliaca externa.

#### **2.4.4 Möglichkeiten/Grenzen der Methode**

Die farbcodierte Duplexsonographie erlaubt als schmerzlose, nicht-invasive Untersuchungsmethode die gleichzeitige Erfassung der Morphologie und der Hämodynamik im untersuchten Gefäßabschnitt, womit die Lokalisation einer Funktionsstörung möglich wird. Sie ist nicht nur in der Gefäßdiagnostik gebräuchlich, sondern wird ebenso bei der Abklärung anderer Ursachen von Beinschwellungen eingesetzt. Die Darstellung der Beckenvenen ist wegen der häufig bestehenden Darmgasüberlagerungen nur eingeschränkt möglich, zudem ist die Befunderhebung in hohem Maße untersucherabhängig. In der Verlaufskontrolle venöser Erkrankungen ist die farbcodierte Duplexsonographie ein überlegenes, in der Primärdiagnostik ein der Phlebographie nahezu gleichgestelltes Verfahren. In der Literatur werden für Sensitivität und Spezifität Werte >90% angegeben, wobei diese durch Verbesserungen des Verfahrens in neusten Veröffentlichungen deutlich höher liegen als zu Beginn des Einsatzes der FCDS 1982 [16], [20], [83].

## **2.5 Venenverschlußplethysmographie mit Quecksilberdehnungsstreifen**

Die Venenverschlußplethysmographie (VVP) stellt eine quantitative Durchblutungsmessung dar, mit der die arterielle Durchblutung, die Durchblutungsreserve, venöse Kapazität und venöser Ausstrom, sowie die Effektivität der Muskelvenenpumpe bestimmt werden kann. Die Methode ist die älteste in der Venenfunktionsmessung (Abramsen 1967; Hess 1959; Graf 1959 [85]). Sie beruht auf der Messung von Volumenänderungen einer Extremität durch vorübergehende venöse Obstruktion, daher stammt die Bezeichnung des "Venenschlusses". Die Venen werden durch einen äußeren Manschettendruck "verschlossen", um distal der Staumanschette die Volumenzunahme der Extremität zu messen. In der vorliegenden Studie wurden die Untersuchungen mit dem Gerät "Periquant 813" der Firma U.G. Gutmann, Eurasburg durchgeführt. Die Grundprogramme 2. venöse Messung (Kapazität + Ausstrom) und 5. Venenklappen (Zehenstände) kamen zum Einsatz.

### **2.5.1 Physikalische Grundlagen**

Die quantitative Messung der venösen Kapazität, des venösen Ausstroms und die Überprüfung der Venenklappenfunktion beruht auf der physiologischen Fähigkeit der Venen, durch Veränderung des Venenquerschnitts (Dehnung) als Blutspeicher zu wirken. In der Diagnostik werden Veränderungen des venösen Blutvolumens dadurch provoziert, daß mittels Blutdruckmanschette proximal des zu untersuchenden Segmentes ein Staudruck erzeugt wird, der oberhalb des Venendrucks, jedoch unterhalb des diastolischen Blutdrucks liegt. Wegen des arteriellen Blutdrucks strömt Blut in die Venen ein, dieses kann das Segment jedoch nicht verlassen, so daß distal der Staumanschette Volumen und Umfang zunehmen. Volumen- und Umfangsänderungen werden in ml/100ml Gewebe/min gemessen.

Die Venenverschlußplethysmographie wird mit Hilfe verschiedener Verfahren durchgeführt. Die in dieser Studie durchgeführten Messungen erfolgten mit Hilfe der Quecksilberdehnungsstreifenplethysmographie, die physikalisch einer Impedanzplethysmographie entspricht: Hierbei ist das zu untersuchende Segment von einem Meßfühler (Dehnungsstreifen) umgeben, dessen Länge sich nach dem Umfang des Segmentes richtet. Er besteht aus einzelnen aneinandergereihten Plastikgliedern, durch die ein mit Quecksilber gefüllter Silikon Schlauch gezogen ist. Eine Dehnung des Meßfühlers wird in eine Zunahme des elektrischen Widerstandes umgesetzt. Das Gerät errechnet daraus das zusätzlich in den Venen aufgenommene Blutvolumen.

### **2.5.2 Untersuchungstechnik**

Die Untersuchung der Patienten erfolgte in Rückenlage mit 45° flektiertem hochgelagerten Knie und beidseits frei hängender Wade, Anlage des Dehnungsstreifens am größten Wadendurchmesser und Anlage der Staumanschette am Oberschenkel beidseits 10cm oberhalb der



Patellaoberkante. Die Diagnostik der Venenfunktion mittels Plethysmographie umfaßte folgende Untersuchungsanteile:

#### A. Messung der venösen Kapazität:

Unter der venösen Kapazität wird der Volumenanstieg in einem Gliedmaßensegment verstanden, der durch eine definierte Erhöhung des Venendrucks erzielt wird. Die Messung erfolgt nach stufenweiser Druckerhöhung in der Staumanschette (20-40-60-(80)mmHg) über eine Stauzeit von 4 min, wobei die Volumenzunahme des Unterschenkels mit einer Registriergeschwindigkeit von 0,1-0,3cm/s aufgezeichnet wird. Der Plethysmograph registriert in Minutenabständen automatisch die resultierende Volumenzunahme als venöse Kapazität (in ml/100ml Gewebe/min), sie wird als Druck-Volumen-Diagramm (venöse Kapazität = Abstand der Kurve zur Nulllinie in mm/Höhe der Eichzacke) aufgezeichnet. Vereinbarungsgemäß gilt die venöse Kapazität bei 70mmHg als repräsentativ für die plethysmographischen Messungen [133].

#### B. Messung der venösen Ausstromgeschwindigkeit:

Der venöse Ausstrom nach maximaler Volumenzunahme unter Stau bezeichnet die Blutmenge, die im Mittel nach Lösen des Staus innerhalb von 2s über die tiefen Venen abfließt. Bei schlagartigem Ablassen des Staudrucks füllen sich zunächst die oberflächlichen Venen unter der Manschette, dann die restlichen Venen.

#### C. Funktionstest der Venenklappen/Überprüfung der Effektivität der Muskelpumpe:

Die Überprüfung der Muskelpumpe und der Venenklappen gibt Aufschluß über die hämodynamische Wirksamkeit von Varizen und postthrombotischen Veränderungen. Hierzu werden die Staumanschetten am Oberschenkel entfernt, die Meßfühler an beiden Unterschenkeln mit Klebestreifen locker fixiert, der Proband stellt sich ohne Abstützen unter gleichmäßiger Gewichtsverteilung auf beide Beine. Nach Metronomdiktat erfolgen 12 Zehenstände, gefolgt von einer Phase (1 min) ruhigen Stehens.

### **2.5.3 Bewertung der Untersuchungsbefunde**

#### A. Venöse Kapazität:

Bei Stauung einer Vene entfaltet sich diese, bis der Querschnitt vollständig rund ist, dies beschreibt den bogenförmigen Kurvenanstieg. Um eine Dehnung der Vene auf das maximale Ausmaß zu erreichen, sind höhere Staudrücke nötig, wobei nach Erreichen der maximalen Dehnung keine wesentliche Volumenzunahme mehr erfolgt (Plateauverlauf). Aus dem Kurvenverlauf läßt sich so eine qualitative Aussage über den Venentonus ableiten, d.h. er zeigt an, wieviel Blut bei Unterbindung des Abflusses zusätzlich in die Venen aufgenommen werden kann.

Beim Venengesunden liegt die venöse Kapazität im Mittel bei 3-5ml/100ml Gewebe. Eine Abnahme der Kapazität (<2-3ml) deutet auf eine Venenkonstriktion (Thrombose, PTS), eine Kapazitätzunahme (>5-6ml) auf eine Venendilatation (Varikose, CVI) hin.

#### B. Venöser Ausstrom:

Bei der Methode nach Gutmann (1978) wird der ven. Ausstrom als Mittelwert über 2s ermittelt, wobei die Messung 0,2 s nach Ablassen des Staudrucks beginnt. Der einsetzende Volumenabfall, dessen Steilheit (ml/100ml Gewebe/min) das Maß für den venösen Abflußwiderstand darstellt, wird graphisch dokumentiert. An der entstehenden abfallend gekrümmten Kurve werden an ca. 100 Kurvenpunkten die Werte ermittelt und daraus der Ausstromwert berechnet. Beim Venengesunden werden Ausstromwerte >35 (bis 100) ml/100ml Gewebe/min gemessen. Eine Abnahme des venösen Ausstroms (<20ml/100ml Gewebe/min) weist auf ein Abstromhindernis (thrombotisches Material, Kompression von außen etc.) hin. Werte zwischen 20-35ml/100ml Gewebe/min sind nur unter gleichzeitiger Betrachtung der venösen Kapazität beurteilbar: Bei gleichzeitig normaler Kapazität ist kein pathologischer Befund anzunehmen, bei erhöhter Kapazität hingegen besteht der Verdacht auf ein Abstromhindernis.

#### C. Muskelpumpenfunktion/Venenklappenfunktion:

Im Stehen kommt es zu einer physiologischen venösen Hypertonie. Durch repetitive Kontraktionen der Wadenmuskulatur ist beim Gesunden eine erhebliche Minderung dieser Hypertonie möglich, da durch die Muskelkompression der Venen Blutvolumen nach proximal transportiert wird. Die resultierende Kurve zeigt beim Venengesunden eine deutliche Reduktion des Beinvolumens (negative Werte kennzeichnen eine Volumenabnahme im Vgl. zum Ausgangsbefund) durch die Wirkung der Muskelpumpe, in der anschließenden Ruhephase eine Volumenzunahme durch Wiedereinstrom des Blutes [85]. Bei Klappenschäden oder insuffizienter Muskelpumpe bei einem postthrombotischen Syndroms zeigt sich eine geringere Volumenreduktion während der Zehenstände, bei schwersten Störungen mit hämodynamisch bedeutsamen Abstromhindernissen können Volumen und Druck wegen der durch die Übung verursachten Hyperämie vorübergehend sogar ansteigen.

### **2.5.4 Möglichkeiten/Grenzen der Methode**

Die Venenverschußplethysmographie ist als nicht-invasive, quantitative Methode ein hervorragendes Verfahren in der Verlaufskontrolle einer physikalischen Therapie (Kompression). Zur Primärdiagnostik ist sie wegen der durch die wechselnden Druckverhältnisse erhöhten Emboliegefahr im Falle einer Thrombose nicht geeignet, zudem ist die Methode stark lagerungsabhängig, von der Außentemperatur und nervalen Einflüssen beeinflussbar. Eine Differenzierung der Ergebnisse nach ihren Ursachen ist mit der Methode nicht möglich. Bei der Interpretation der Meßergebnisse bleibt zu berücksichtigen, daß die venöse Kapazität mit zunehmendem Alter ansteigt, ferner liegt sie bei Männern geringfügig höher als bei Frauen. Zudem bleiben

hämodynamisch unwirksame Abflußhindernisse bei dieser funktionellen Meßmethode unentdeckt. Zur Diagnostik venöser Erkrankungen eignet sich die Venenverschluß-plethysmographie auch nicht bei Patienten mit peripherer AVK, da venöse Kapazität und venöser Ausstrom durch den verminderten arteriellen Einstrom reduziert und somit nicht maximal beurteilbar sind. Die in der Literatur angegebenen Daten liegen für die Treffsicherheit des Verfahrens zwischen 83-95% [85], [133], jedoch lassen unterschiedliche Studienbedingungen keine direkten Vergleiche zu.

## 2.6 Bewertung der radiologischen Vorbefunde (Phlebographie)

Zur Beurteilung der in der Nachuntersuchung erhobenen Ergebnisse wurden die Originalaufnahmen der Phlebographie vor und nach der akuten Phlebothrombose zum Vergleich herangezogen. Die radiologische Diagnostik war jeweils am Aufnahmetag (= 1. Therapietag) erfolgt, die Kontrolle nach Abschluß der Akuttherapie. Bei allen Patienten war die Phlebographie, die bis heute zu den Standardverfahren in der Gefäßdiagnostik zählt, in ascendierender Technik durchgeführt worden und zeigte den vollständigen Verlauf des tiefen Venensystems vom Unterschenkel bis zur Vena cava. Die Bewertung der phlebographischen Befunde erfolgte durch einen erfahrenen, unabhängigen Untersucher, der keinerlei Kenntnis über die Daten und die Therapie der Patienten hatte, er war somit geblindet.

Als Thrombosekriterium galten folgende radiologische Merkmale:

- scharf begrenzte, auf zwei Projektionen nachweisbare Kontrastmittelaussparung
- Füllungsdefekte bzw. fehlende Gefäßdarstellung mit retrograder Füllung des proximalen Gefäßabschnitts über Kollateralen
- sichtbarer Thrombuskopf

Um einen Vergleich der radiologisch erhobenen Befunde mit den in der Nachuntersuchung ermittelten Ergebnissen zu ermöglichen, wurde mit dem von Marder eingeführten Score die Ausdehnung der Thrombose vor und nach der Therapie quantitativ bestimmt [67]. Dabei wurde jedes Segment, das nach o.g. Kriterien von der Thrombose betroffen war, mit einer Punktzahl bewertet, Tabelle 2.6.1 zeigt die Zuordnung:

Venenetage	betroffene Vene	Maximaler Score (nach Marder)
Becken und Leiste	V.iliaca	6
	V.femoralis communis	4
Oberschenkel	V.femoralis superficialis	10
Kniekehle	V.poplitea	4
Unterschenkel	V.tibialis anterior	4
	V.tibialis posterior	6
	V.peronea	6

Tabelle 2.6.1: Schema zur Bewertung der Phlebographie. Score nach Marder [67]

## 2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit der Computersoftware SPSS für Windows, Version 6 der Firma SPSS in München. Folgende Tests kamen dabei zur Anwendung:

### 1. Kolmogorov-Smirnov Goodness of Fit Test:

Mit diesem Test wurde die Überprüfung einer Variablen auf Normalverteilung durchgeführt. Jede Wertreihe eines Untersuchungsergebnisses wurde zunächst für jede Gruppe getrennt diesem Test unterzogen, dann erfolgte in Abhängigkeit vom Testergebnis die Auswahl eines geeigneten Anschlußtests. Bei allen Tests wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 5\%$  getestet. Bei vorliegender Normalverteilung folgten Tests, die auf einem Mittelwertvergleich basieren, bei fehlender Normalverteilung nichtparametrische Tests.

### 2. Vergleich von 2 unabhängigen Stichproben:

- *t-Test nach Student:*

Dieser Test kam immer dann zur Anwendung, wenn überprüft werden sollte, ob sich die beiden Therapiegruppen bei parametrischer Verteilung eines Parameters signifikant unterschieden.

- *U-Test nach Mann und Whitney:*

Dieser Test wurde zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben (Untersuchungsergebnisse der beiden Therapiegruppen) verwendet.

### 3. Vergleich von 2 abhängigen Stichproben:

- *t-Test für abhängige Stichproben:*

Er erfolgte zum parametrischen Vergleich zweier Untersuchungsergebnisse innerhalb einer Therapiegruppe (z.B. Vergleich eines Parameters an erkrankter und gesunder Extremität)

- *Wilcoxon-Test:*

Dieser Test wurde zum nichtparametrischen Vergleich zweier abhängiger Stichproben (Untersuchungsergebnisse innerhalb einer Therapiegruppe) verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Datenerhebung der Studienpatienten

Vor Beginn der Nachuntersuchungen wurden die aus den Krankenakten erhobenen Daten der Patienten auf ihre Kongruenz zwischen den beiden Therapiegruppen untersucht.

##### 3.1.1 Thrombosejahr

Alle Studienpatienten hatten in den Jahren 1984-1990 eine phlebographisch gesicherte Thrombose der tiefen Beinvenen erlitten. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich, daß die Heparintherapie vor allem Ende der achtziger Jahre (1987-1989) eingesetzt wurde. Zu diesem Zeitpunkt erhielten deutlich weniger Patienten eine Thrombolysebehandlung mit Urokinase, diese wurde vorwiegend zwischen 1985 und 1987 durchgeführt (Abb. 3.1.1.1).

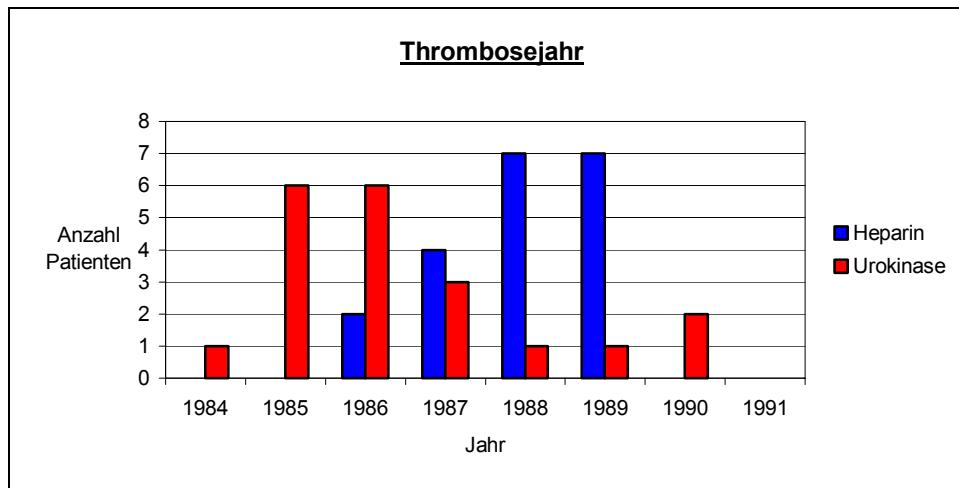


Abb. 3.1.1.1: Zeitpunkt der akuten Phlebothrombose (Thrombosejahr) in Zuordnung der Studienpatienten zur jeweiligen Therapiestrategie

##### 3.1.2 Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Die Spätergebnisse nach Antikoagulationsbehandlung mit Heparin wie nach Kombination mit einer Thrombolyse (Urokinase) bei den 40 Patienten mit Phlebothrombose wurden nach durchschnittlich 7,83 Jahren beurteilt. Für die Heparingruppe betrug der Zeitraum zwischen Akutereignis und Nachuntersuchung im Mittel 7,1 Jahre (5-9 Jahre), die Patienten der Urokinasegruppe wurden nach 8,6 Jahren (5-11 Jahre) nachuntersucht (Abb. 3.1.2.1). Der Zeitpunkt der Nachuntersuchung unterschied sich zwischen den Therapiegruppen somit signifikant ( $p = 0,02$ ).

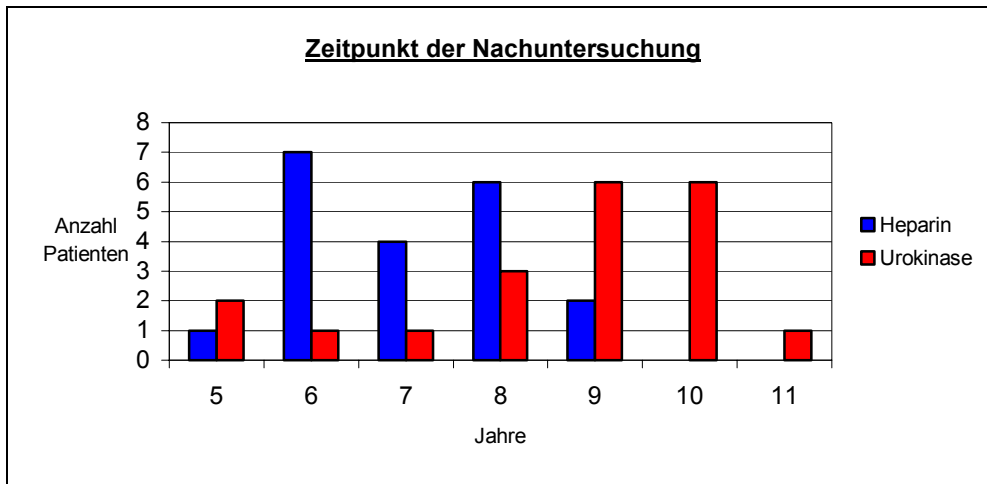


Abb. 3.1.2.1: Zeitpunkt der Nachuntersuchung (in Jahren) nach der akuten Phlebothrombose

Der statistisch bedeutsame Unterschied zwischen den beiden Kollektiven wegen des großen Zeitraumes zwischen Akutereignis und Ermittlung der Spätergebnisse war dadurch begründet, daß die Thrombolyse mit Urokinase hauptsächlich Mitte der achtziger Jahre durchgeführt wurde, während die Heparintherapie parallel zu neueren Behandlungsformen auch in den Folgejahren zum Einsatz kam. Zur Beurteilung der Bedeutung dieses signifikanten Unterschiedes ergab eine erneute Überprüfung beider Therapiegruppen, daß 4 Patienten je Gruppe durch ihre kurze (Heparin 5 und 6 Jahre) bzw. längere Nachbeobachtungsdauer (Urokinase 10 und 11 Jahre) hierfür verantwortlich waren. Die restlichen Patienten beider Gruppen (je 16 Patienten) wiesen keine bedeutsame Differenz bzgl. des Nachuntersuchungszeitpunktes auf (Heparin 7,37 Jahre, Urokinase 8,19 Jahre;  $p = 0,103$ ). Die jeweils parallel durchgeführten Kontrollen bei diesen 32 Patienten (80% des Gesamtkollektivs) zeigten keine statistische Abweichung der Resultate. Somit war nachgewiesen, daß der unterschiedliche Nachuntersuchungszeitpunkt die Spätergebnisse nicht prinzipiell verfälschte.

### 3.1.3 Patientenalter zum Zeitpunkt der akuten Phlebothrombose

In der Heparingruppe betrug das durchschnittliche Lebensalter 61,7 Jahre mit einer Häufung der 60-70 jährigen Patienten. Das Durchschnittsalter der Urokinasegruppe lag mit 55,5 Jahren 6,2 Jahre darunter (Abb. 3.1.3.1). Dies ließ sich damit begründen, daß die zahlreichen Kontraindikationen der Thrombolysetherapie diese bei zunehmender Morbidität im Alter verhindern. Ein statistisch bedeutsamer Unterschied zeigte sich zwischen den beiden Studiengruppen nicht ( $p = 0,16$ ).

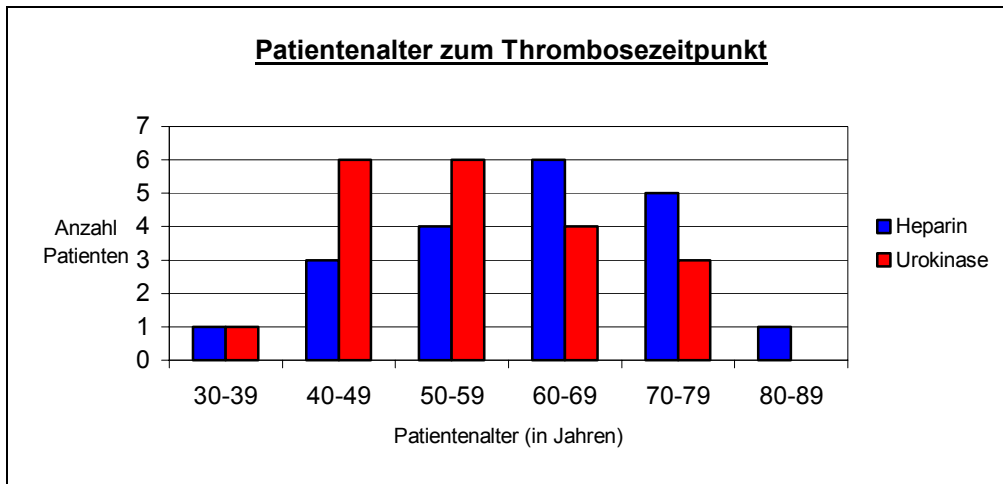


Abb. 3.1.3.1: Patientenalter (in Jahren) in den beiden Studiengruppen zum Zeitpunkt der akuten Phlebothrombose

### 3.1.4 Thromboseseitenverteilung

Bei der Betrachtung aller Studienpatienten fiel eine ausgeglichene Seitenverteilung auf (50% rechts, 50% links), die Abb. 3.1.4.1 zeigt in der Heparin Gruppe eine überwiegende Lokalisation der Thrombose auf der linken Seite, bei den Patienten der Urokinasegruppe war die rechte Seite (60%) häufiger betroffen.

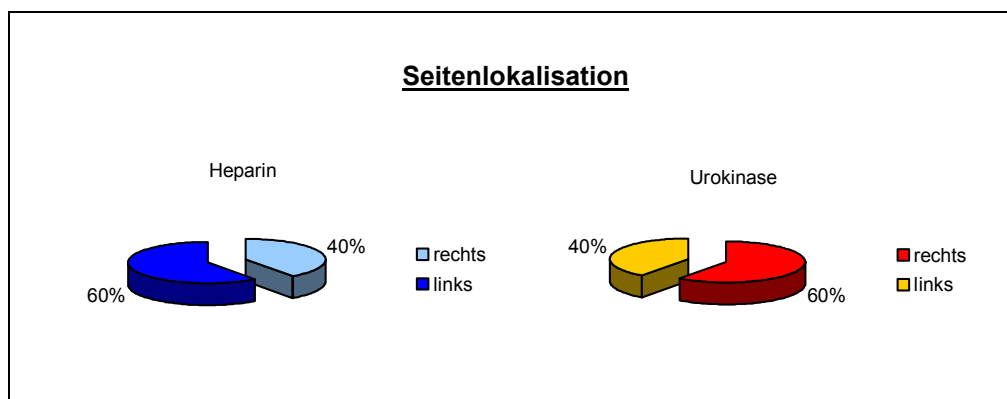


Abb. 3.1.4.1: Thromboseseitenverteilung in beiden Therapiegruppen

### 3.1.5 Thrombosealter bei Therapiebeginn

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zeitraum vom anamnestisch ersten Auftreten klinischer Symptome, wie Schwellung, Spannungsgefühl, Schmerzen und Überwärmung bis zum Tag der radiologischen Diagnosestellung als Thrombosealter gerechnet. In den beiden Therapiegruppen ergaben die Angaben der Patienten zum Thrombosealter Zeiträume bis zu 4 Wochen, jedoch lag es bei 85% (Heparin) bzw. 70% (Urokinase) der Patienten bei weniger als 15 Tagen (Abb. 3.1.5.1).



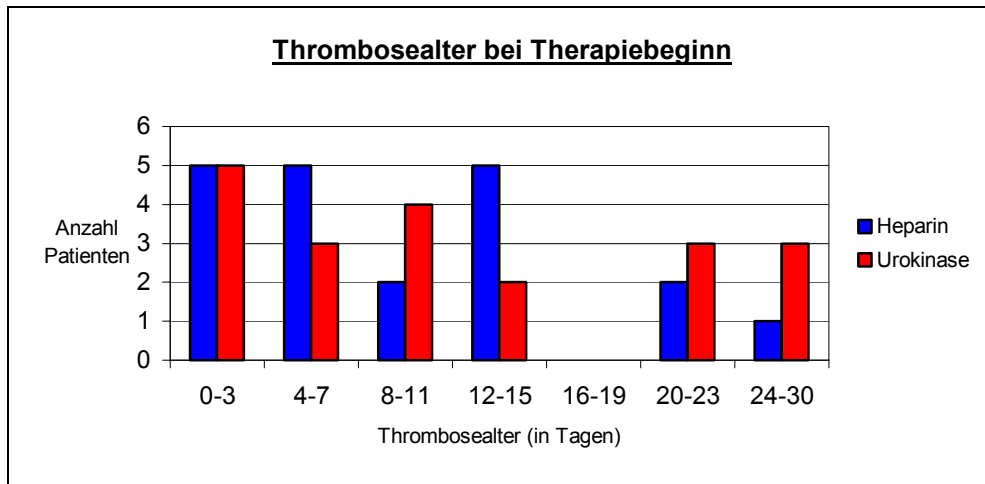


Abb. 3.1.5.1: Thrombosealter (in Tagen), gerechnet als Zeitraum vom anamnestisch ersten Auftreten klinischer Symptome bis zur radiologischen Diagnosestellung

Statistisch betrachtet zeigte sich bzgl. des Thrombosealters bei Therapiebeginn zwischen den beiden Studiengruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,218$ ).

### 3.1.6 Thromboselokalisation

Die Lokalisation und Ausdehnung der Thrombose wurde zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme radiologisch mittels Phlebographie dokumentiert. Zur Dokumentation wurden die Etagen des Thrombosenachweises mit folgender Kennzeichnung versehen: Unterschenkel (1), Vena poplitea (2), V.fem.com./sup. (3), V.iliaca externa (4). Isolierte Thrombosen eines Segmentes oder eine diskontinuierliche Ausbreitung mit Überspringen eines Segmentes waren die Ausnahme. Wie in Abb. 3.1.6.1 zu sehen, trat in der Urokinasegruppe am häufigsten eine über drei Etagen reichende Thrombosierung auf, die im Unterschenkel begann und bis in die V.femoralis com./sup. reichte, in der HeparinGruppe war eine Thrombose über zwei Etagen (Unterschenkel und V.poplitea) ebenso häufig wie die über drei Etagen (einschließlich V.fem.com./sup.) reichende. Mit Hilfe der Phlebographie konnte gezeigt werden, daß die dokumentierte Thrombose in beiden Therapiegruppen bei 85% der Patienten im Unterschenkel begonnen, sich kontinuierlich nach proximal fortgesetzt hatte und über mehrere Etagen verlief. Beide Therapiegruppen zeigten sich hinreichend vergleichbar ( $p = 0,678$ ).

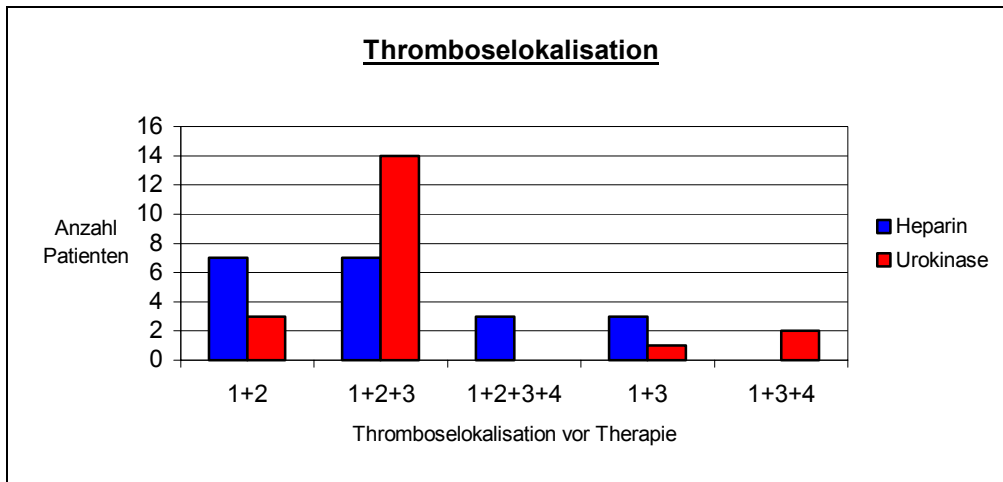


Abb. 3.1.6.1: Lokalisation und Ausdehnung der Phlebothrombose zum Zeitpunkt der radiologischen Diagnosestellung: Unterschenkel (1), Unterschenkel und V.poplitea (1+2), Unterschenkel, V.poplitea und V.femoralis com./sup. (1+2+3), Unterschenkel, V.poplitea, V.femoralis com./sup. und V.iliaca (1+2+3+4); diskontinuierlicher Befall: Unterschenkel und V.femoralis com./sup. (1+3), Unterschenkel, V.femoralis com./sup. und V.iliaca (1+3+4)

### 3.1.7 Nachbehandlung im Anschluß an die Therapie der akuten Phlebothrombose

Allen Patienten beider Studiengruppen wurde zur Prophylaxe einer Rezidivthrombose und zur Verbesserung der Hämodynamik in den Venen der unteren Extremitäten eine Kombination aus physikalischer und medikamentöser Anschlußtherapie empfohlen. Diese umfaßte eine mindestens 6 Monate durchzuführende Antikoagulation mit dem Vitamin K-Antagonisten Phenprocoumon (Marcumar), bei fehlenden Kontraindikationen waren alle Studienpatienten nach Abschluß der Akutbehandlung der Phlebothrombose hierfür geeignet gewesen. Die orale Antikoagulation wurde parallel zur Heparinisierung begonnen, dies war ca. 3-5 Tage vor deren Ende der Fall. Die alleinige orale Antikoagulation erfolgte bei einer Erniedrigung des Quickwertes (Thromboplastinzeit) auf 20-25% der Norm. Wie die folgende Abb. 3.1.7.1 verdeutlicht, wurde die empfohlene Antikoagulation von 50% der Patienten der Urokinasegruppe und 25% derer der HeparinGruppe nicht durchgeführt. Die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen (Urokinase 15 Patienten; Heparin 16 Patienten) hatten die Marcumartherapie zwischen 6 und 12 Monaten fortgesetzt. Eine längere Einnahme des Medikamentes, z.T. bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war nach Angaben der Patienten in Absprache mit dem betreuenden Hausarzt bei Fortbestehen der Risikofaktoren für eine Rezidivthrombose erfolgt. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nahmen noch 2 Heparinpatienten und 1 Urokinasepatient Marcumar ein. Im Durchschnitt betrug die Dauer der Antikoagulation bei den Patienten der HeparinGruppe 15,6 Monate (1,3 Jahre) und 14,7 Monate (1,2 Jahre) bei den Patienten, die eine Thrombolyse-therapie mit Urokinase erhalten hatten (Abb. 3.1.7.1).

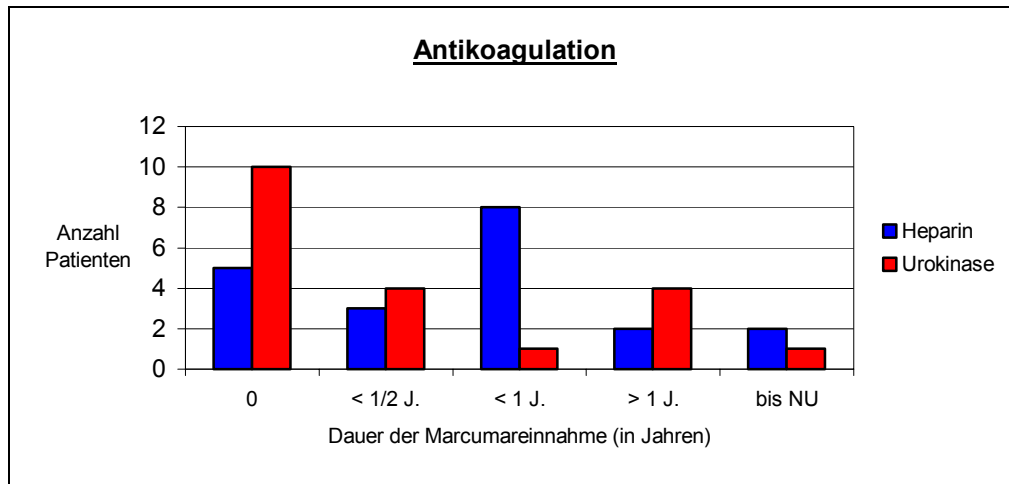


Abb. 3.1.7.1: Dauer der tatsächlichen Einnahme (in Jahren) des Vitamin K-Antagonisten Phenprocoumon bei einem empfohlenen Therapieschema von 6 Monaten in beiden Studiengruppen; NU = Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Desweiteren erhielten sämtliche Patienten beider Studiengruppen nach Rückgang der von der Phlebothrombose verursachten Beinschwellung einen individuell angepassten Kompressionsstrumpf über die gesamte Beinlänge. Hier zeigte sich bei den Patienten, die eine Urokinasetherapie erhalten hatten eine uneinheitliche Compliance, 2 Patienten (10%) führten gar keine Kompression durch, die restlichen Patienten dieser Gruppe trugen die Kompressionsstrümpfe im Durchschnitt länger als die Patienten der Vergleichsgruppe. Die tatsächliche Dauer der Kompressionsbehandlung lag bei den Patienten der HeparinGruppe bei durchschnittlich 41,1 Monaten (3,4 Jahre), bei denen der Thrombolysetherapie mit Urokinase bei 50,4 Monaten (4,2 Jahre). Langzeitträger der Kompressionsstrümpfe waren jedoch in der HeparinGruppe häufiger vertreten (Abb. 3.1.7.2).

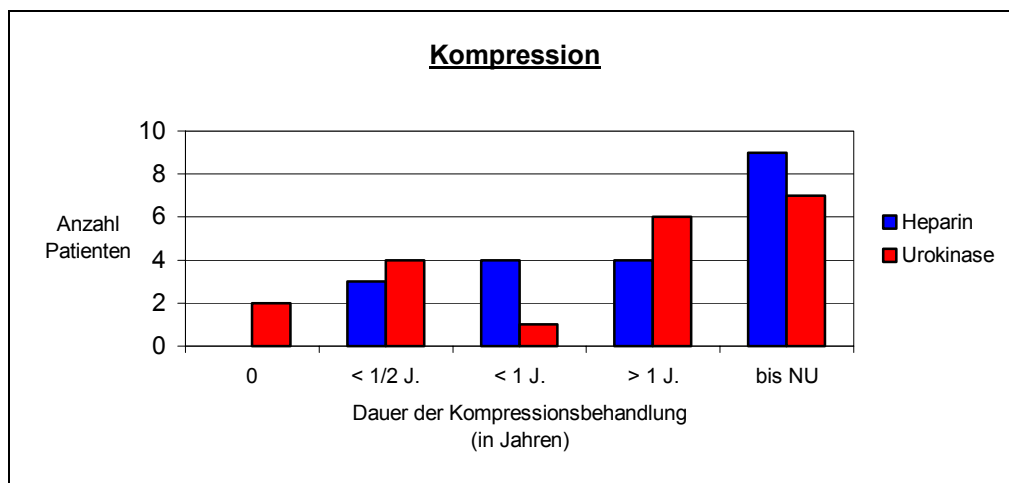


Abb. 3.1.7.2: Dauer der tatsächlichen Kompressionsbehandlung in beiden Studiengruppen; NU = Zeitpunkt der Nachuntersuchung

### 3.2 Therapieerfolg nach Behandlungsende: Beurteilung der radiologischen Merkmale

Die Bewertung der Lokalisation und Ausdehnung der Phlebothrombose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgte mit Hilfe der Phlebographie. Der Vergleich dieser radiologischen Befunde jedes Patienten mit einer Kontrollphlebographie nach Therapieende ermöglichte die Beurteilung des Behandlungserfolges und einen Rückschluß auf die Effektivität der jeweiligen medikamentösen Therapie.

#### 3.2.1 Bewertung der Phlebographie (Marder-Score) vor Behandlungsbeginn

Die radiologischen Originalaufnahmen der retrograden ascendierenden Phlebographie, die zum Zeitpunkt der akuten Phlebothrombose zur Diagnosestellung geführt hatten, wurden nach dem Bewertungsschema (Phleboscoring) von Marder [67] klassifiziert. Dabei wurden die in Kapitel 2.6 (Tabelle 2.6.1) genannten Diagnosekriterien beachtet. Der ermittelte Score lag bei den Patienten der Heparin-Gruppe zwischen 11 und 37 Punkten (im Durchschnitt 20,2 Punkte), bei den Lysepatienten zwischen 11 und 30 Punkten (im Durchschnitt 23,0 Punkte). Der Vergleich des durchschnittlichen Phleboscoring vor Behandlungsbeginn in den beiden Studiengruppen ergab einen um 2,85 Punkte höheren Score bei den Patienten, die eine Thrombolyse mit Urokinase erhalten hatten (Abb. 3.2.1.1). Dieser im Mittel höhere Score zeigte an, daß die Urokinaselyse vorzugsweise bei höhergradiger Thrombose (entspricht höherem Phleboscoring) eingesetzt wurde. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen bzgl. des Phleboscoring vor Therapiebeginn konnte ausgeschlossen werden ( $p = 0,226$ ).

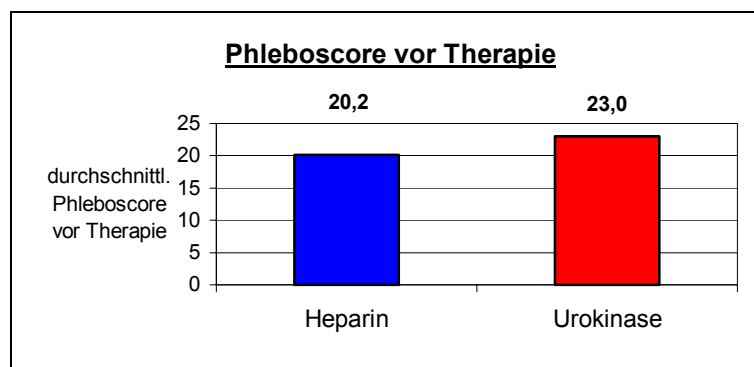


Abb. 3.2.1.1: Bewertung der Thromboseausdehnung vor Therapiebeginn mit dem Phleboscoring (nach Marder [67])

#### 3.2.2 Bewertung der Kontrollphlebographie (Marder-Score) nach Therapieende

Nach Beendigung der Behandlung der akuten Phlebothrombose wurde zur Kontrolle des Therapieerfolges ca. 14 Tage nach Therapiebeginn eine erneute Phlebographie durchgeführt und ebenfalls nach den bekannten Kriterien des Marder-Scores bewertet. Der durchschnittliche Score ging bei den Patienten der Heparin-Gruppe um 5,5 bei denen der Urokinasegruppe um 6,4 Scorepunkte zurück. Abb. 3.2.2.1 zeigt den durchschnittlichen Phleboscoring nach Ende der Behandlung.

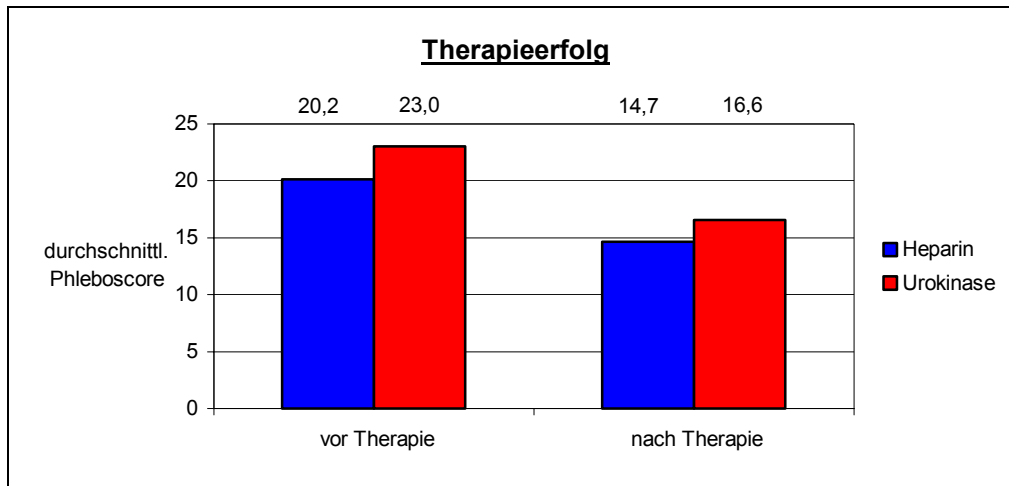


Abb. 3.2.2.1: Vergleich der durchschnittlichen Bewertung der Thromboseausdehnung vor und nach der Behandlung mit dem Phleboscoring (nach Marder [67]) für beide Therapieformen

Mit der Heparintherapie wurde bei 5 von 20 Patienten kein therapeutischer Effekt erzielt, bei 15 Patienten wurde eine partielle Rekanalisation beobachtet, eine vollständige Wiederöffnung trat nicht auf. Diese gelang bei 1 von 20 Lysepatienten. Hier wiesen 16 von 20 Patienten eine partielle Rekanalisation auf, bei 1 Patienten war der Kontrollbefund im Vergleich zum Diagnosezeitpunkt unverändert. 2 Patienten zeigten einen Befundprogress. Im Vergleich beider Therapiestrategien war hier, wie bereits vor Therapiebeginn ein höherer Phleboscoring bei den Patienten der Urokinasegruppe zu sehen, ein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,6$ ).

### 3.2.3 Bestimmung der Phleboscoringverbesserung nach Ende der Therapie

Der unmittelbare Vergleich der Phlebographiebewertung vor und nach Ende der Therapie bei jedem einzelnen Patienten ermöglichte eine quantitative Beurteilung des Therapieerfolges. Aus der Differenz zwischen Phleboscoring nach der Therapie und dem vor Behandlungsbeginn wurde die Phleboscoringverbesserung ermittelt. Bei den Patienten beider Therapiegruppen war nach Ende der Therapie ein deutlicher Rückgang des Phleboscoring zu beobachten, die Phleboscoringverbesserung lag bei den Heparinpatienten zwischen 0 und 13 Punkten, bei den Patienten der Lysegruppe zwischen 0 und 19 Punkten. Beide Therapieformen hatten zu einer bedeutsamen Verbesserung der Perfusion des tiefen Venensystems geführt ( $p = 0,002$  für beide Therapieformen). In Abb. 3.2.3.1 wird der Phleboscoring vor Therapiebeginn dem nach Therapieende für jeden Patienten der jeweiligen Therapiegruppe gegenübergestellt.

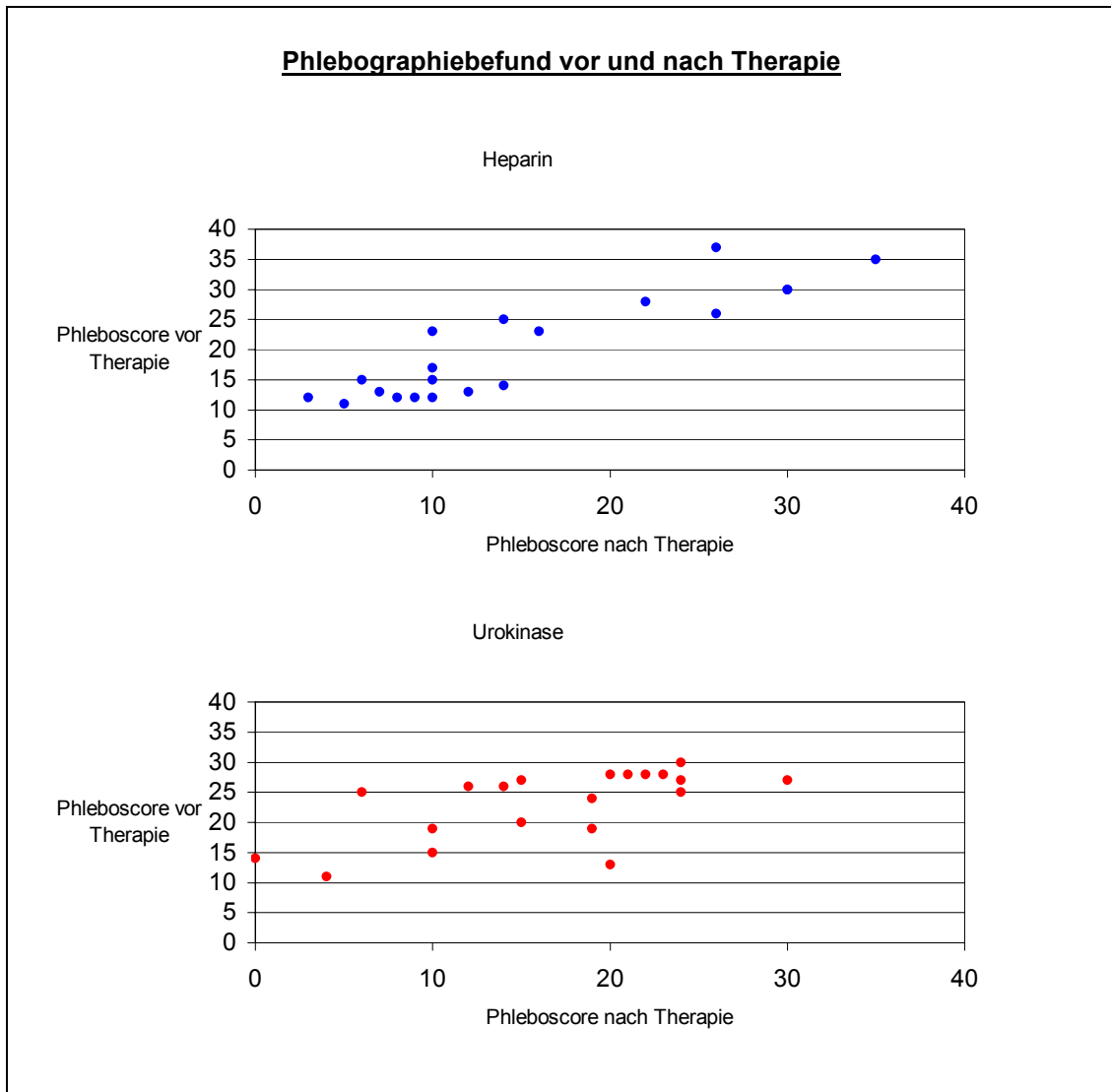


Abb. 3.2.3.1: Vergleich des Phleboscoring (nach Marder [67]) vor und nach Therapie für jeden Patienten. Werte auf der Geraden zeigen einen identischen Phleboscoring vor und nach der jeweiligen Therapie, Werte darüber bzw. darunter einen Rückgang bzw. einen Progress des radiologischen Gefäßbefundes nach Behandlungsende

Wie aus der Punktverteilung ersichtlich ist, spiegelte sich der Therapieerfolg im Vergleich zum Ausgangsbefund in einem reduzierten Score bei der Kontrollphlebographie wider. Bei 5 Patienten der Heparingruppe (versus 1 Patient der Urokinasegruppe) war durch die Behandlung keine Befundbesserung registriert worden, 2 Patienten der Urokinasegruppe wiesen einen Progress der Phlebothrombose (erhöhter Score nach Behandlungsende) auf.

Wie in Abb. 3.2.3.2 dargestellt, zeigte die aus dem Summenscore errechnete durchschnittliche prozentuale Verbesserung des phlebographischen Gefäßbefundes eine geringe, statistisch jedoch nicht bedeutsame Überlegenheit der Thrombolysetherapie mit Urokinase ( $p = 0,994$ ).

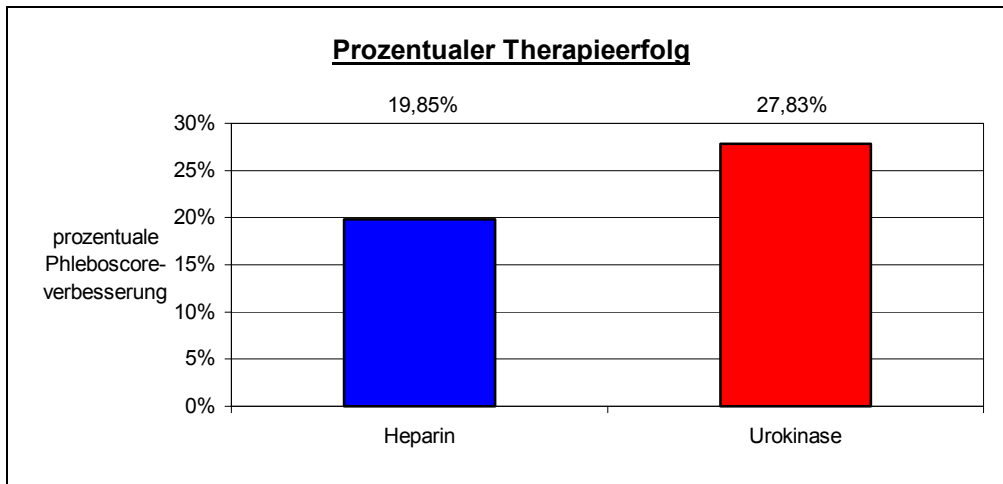


Abb. 3.2.3.2: Vergleich der prozentualen Phleboscoringverbesserung (nach Marder [67]) nach Behandlungsende für beide Therapieformen

### 3.2.4 Phleboscoringverbesserung in Abhängigkeit vom mutmaßlichen Thrombosealter

Da das tatsächliche Thrombosealter bei der Mehrzahl der Studienpatienten nicht exakt bestimmbar war, wurde, wie in Kap. 3.1.5 dargestellt, das anamnestisch mutmaßliche Alter des thrombotischen Geschehens bei Therapiebeginn zugrunde gelegt. Der phlebographische Kontrollbefund zeigte bei der überwiegenden Anzahl der Urokinasepatienten einen Rückgang der Thrombose, auch bei der Gruppe der Patienten mit einer Anamnese >15 Tage war noch eine deutliche Phleboscoringverbesserung zu erkennen. Der größte phlebographisch sichtbare Befundrückgang wurde in beiden Gruppen bei mutmaßlich 8-14 Tage alten Thrombosen dokumentiert (Abb. 3.2.4.1). Bei älteren Thrombosen (>15 Tage) erbrachte die Heparintherapie im Vergleich zu frischen Thrombosen ein besseres Ergebnis (Scoreverbesserung 5 Punkte versus 1,8 Punkte). Die Phleboscoringverbesserung unterschied sich zwischen den Therapiegruppen vor allem bei anamnestisch frischen Thrombosen (Scoreverbesserung 1,8 Punkte bei den Patienten der Heparingruppe versus 7,0 Punkten bei den Urokinasepatienten). Die Thrombolysebehandlung war somit bei frischen Thrombosen (1-3 Tage) der Heparintherapie signifikant überlegen ( $p = 0,045$ ).

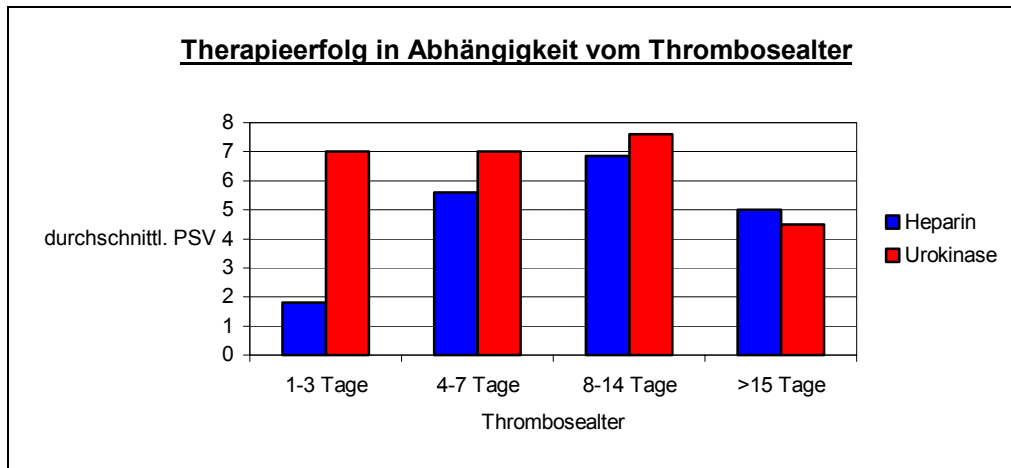


Abb. 3.2.4.1: Phleboscoringverbesserung (PSV) in Abhängigkeit vom mutmaßlichen Thrombosealter in beiden Therapiegruppen

Abhängig vom Thrombosealter wurde nun die Rekanalisationsrate für beide Therapiegruppen errechnet. In beiden Therapiegruppen wurde unabhängig vom Thrombosealter am häufigsten eine partielle Rekanalisation gefunden. Bei Patienten der Heparin-Gruppe lag sie bei frischen Thrombosen bei 35% und bei längerer Anamnesedauer bei 40%. Die Lysetherapie führte bei älteren Thrombosen in 50% zu einer partiellen Wiederöffnung (versus 30% bei frischem Befund). Eine vollständige Rekanalisation erreichte keiner der Heparinpatienten, einen unveränderten Befund wiesen 15% der Patienten mit kurzer Anamnesedauer und 10% der Patienten mit älterem Befund auf. In der Lysegruppe wurde eine vollständige Rekanalisation (5%) nur bei niedrigem Thrombosealter gefunden, bei älteren Thrombosen war ein unveränderter Befund (10%) doppelt so häufig wie bei frischer Thrombose (5%) (Abb. 3.2.4.2).

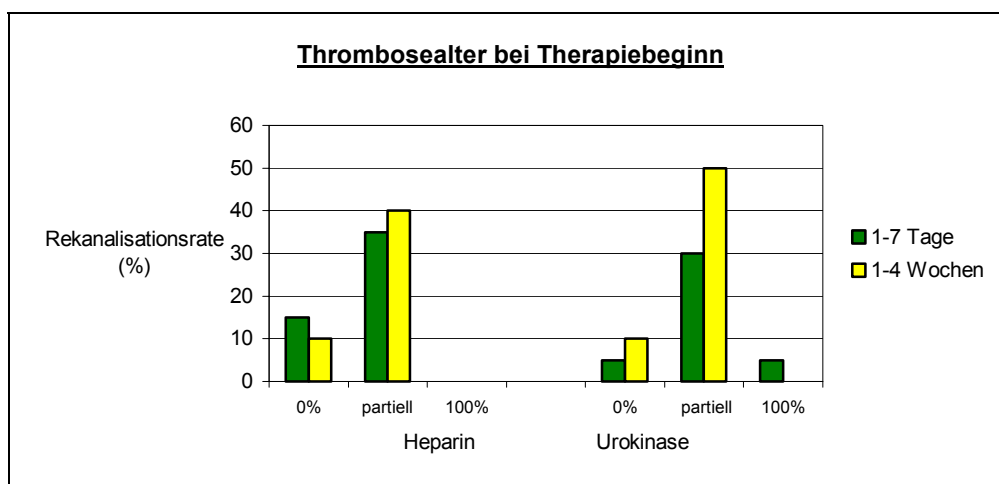


Abb. 3.2.4.2: Darstellung der Rekanalisationsrate in Abhängigkeit vom Thrombosealter bei Therapiebeginn für beide Therapiegruppen

Im Einzelnen erbrachten die beiden Therapiestrategien bei verschiedenem Thrombosealter folgende Ergebnisse: Bei 1-7 Tage alten Thrombosen wurde bei 3 von 20 Heparinpatienten ein unveränderter Befund erhoben, dies war bei keinem Lysepatienten der Fall, jedoch wurde hier bei 1 Patienten ein Befundprogress gesehen. 7 von 20 Heparinpatienten zeigten eine partielle



Rekanalisation, bei 3 von ihnen betrug sie >50%. In der Lysegruppe hatten 2 von 6 Patienten mit partieller Wiederöffnung eine Rekanalisation >50%. Die vollständige Rekanalisation trat nur bei 1 von 20 Lysepatienten auf. Bei älteren Thrombosen (1-4 Wochen) zeigten je 2 Patienten beider Gruppen einen unveränderten Befund, 1 von 7 Heparinpatienten mit partieller Rekanalisation wiesen eine Wiederöffnung von >50% auf (versus 1 von 9 Lysepatienten). Eine vollständige Wiederöffnung wurde in beiden Gruppen nicht beobachtet (Abb. 3.2.4.3).

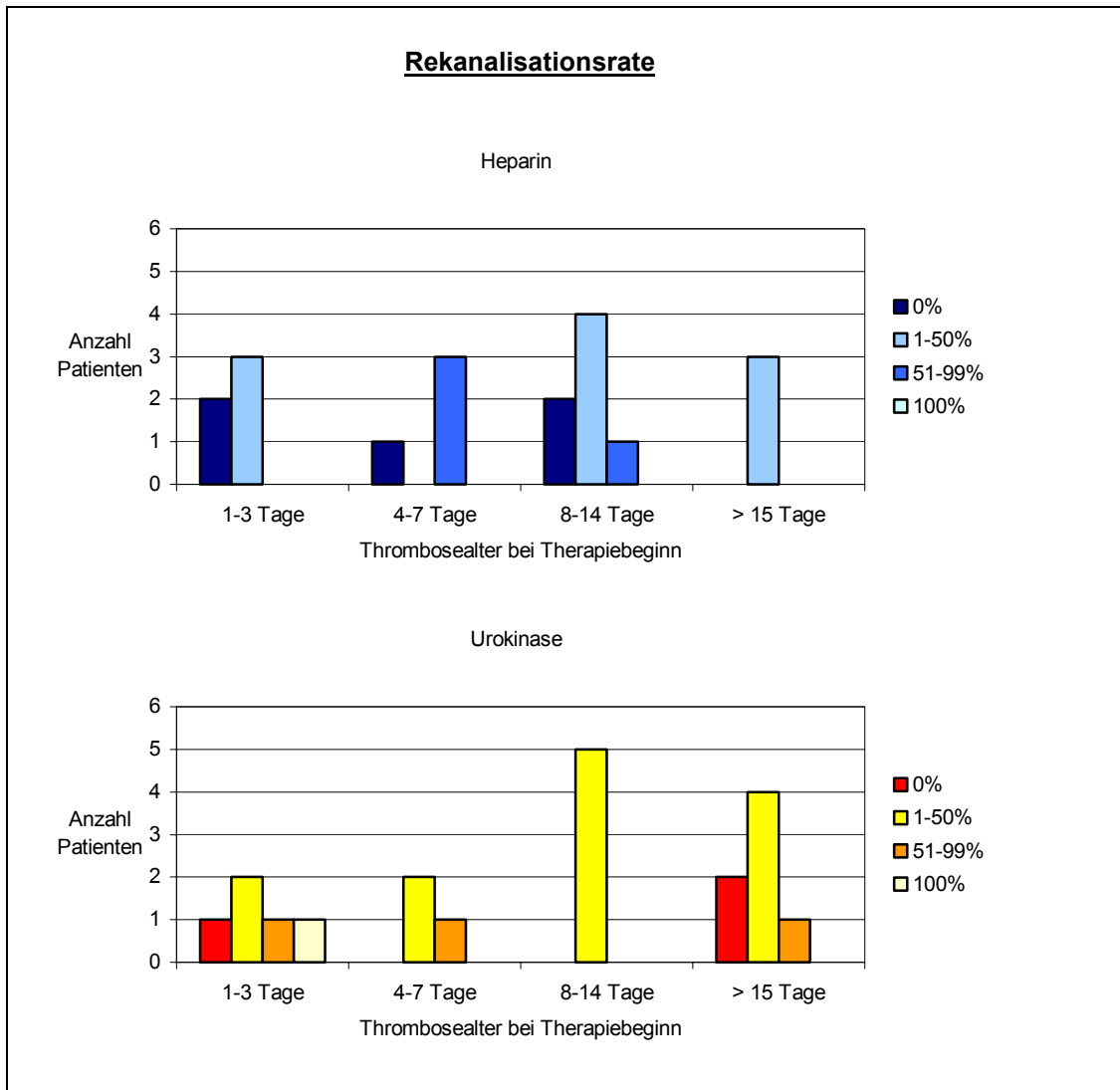


Abb. 3.2.4.3: Bewertung der prozentualen Phleboscoringverbesserung in Abhängigkeit vom Thrombosealter bei Therapiebeginn für beide Therapiegruppen

### 3.2.5 Vergleich der Thromboselokalisation und Thromboseausdehnung vor und nach der Therapie

Die anhand der Kontrollphlebographie ermittelte Thromboselokalisation und -ausdehnung nach Ende der Behandlung wurde zur Beurteilung des Therapieerfolges mit der vor Therapiebeginn verglichen. Bei der Betrachtung beider Gruppen fiel auf, daß bei 5 (25%) der Heparinpatienten und 4 (20%) der Urokinasepatienten phlebographisch nur im Unterschenkel noch eine Rest-

thrombose nachweisbar war. Am häufigsten war eine Etagenverbesserung um eine Etage zu beobachten, die betroffenen proximalen Venenabschnitte zeigten die größte Rekanalisationsrate. Bei einem Patienten der Urokinasegruppe zeigte die Kontrollphlebographie des erkrankten Beines ein vollständig frei durchgängiges tiefes Venensystem. Eine Etagenverbesserung war in beiden Therapiegruppen unabhängig von der Lokalisation und Ausdehnung der Phlebotrombose bei Diagnosestellung zu verzeichnen. In Abb. 3.2.5.1 wird die Thromboselokalisation vor Therapiebeginn der nach Behandlungsende gegenübergestellt.

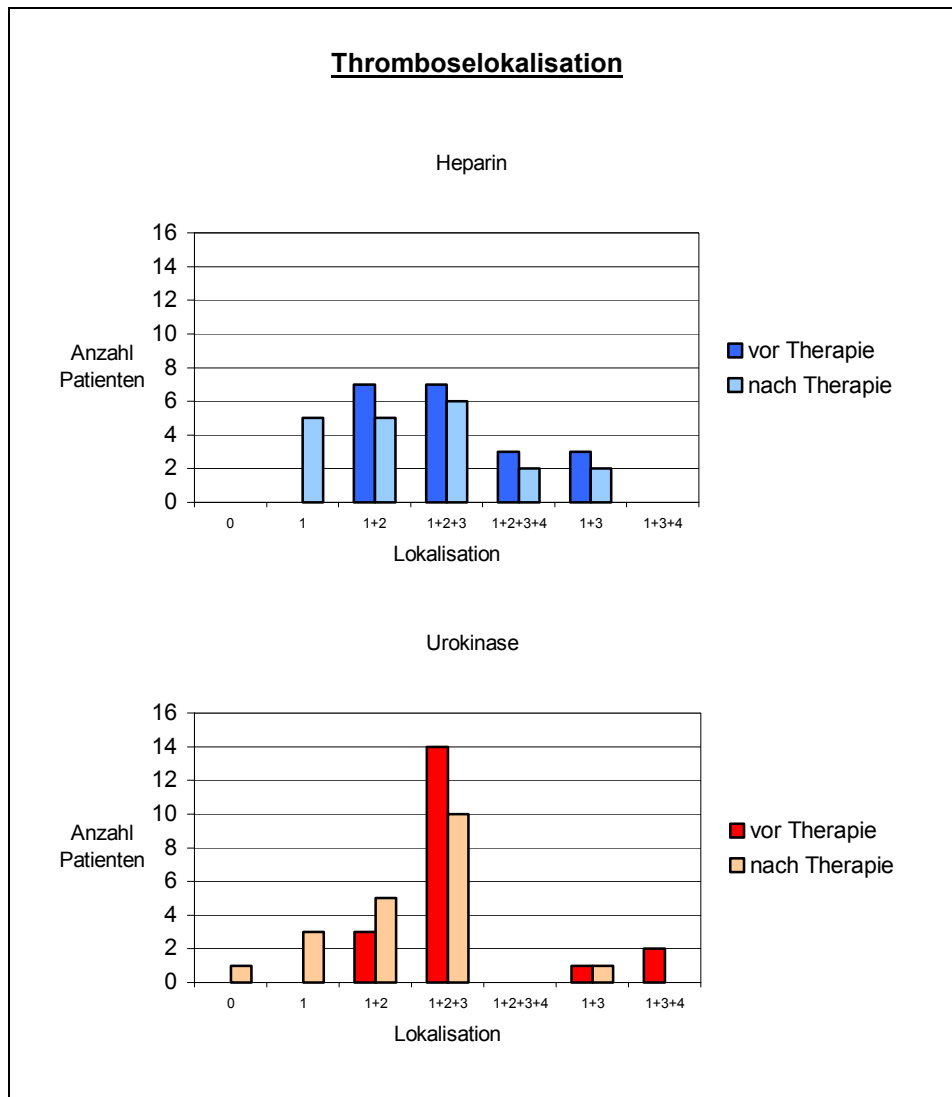


Abb. 3.2.5.1: Vergleich der Lokalisation der Phlebothrombose vor und nach der Behandlung: Unterschenkel (1), Unterschenkel und V.poplitea (1+2), Unterschenkel, V.poplitea und V.femoralis com./sup. (1+2+3), Unterschenkel, V.poplitea, V.femoralis com./sup. und V.iliaca (1+2+3+4); diskontinuierlicher Befall: Unterschenkel und V.femoralis com./sup. (1+3), Unterschenkel, V.femoralis com./sup. und V.iliaca (1+3+4)

Für die einzelnen von der Thrombose betroffenen Venenetagen wurde folgendes Therapieergebnis ermittelt: War die Thrombose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 2 Venenetagen (Unterschenkel und V.poplitea = 1+2) nachweisbar (Abb. 3.2.5.2), zeigte die Kontrollphlebo-

graphie bei 4 von 7 der Patienten (57%), die eine Heparintherapie erhalten hatten und bei 2 von 3 Patienten der Urokinasegruppe (67%) keine Befundänderung, bei den übrigen Patienten beider Gruppen (Heparin 3 von 7, Urokinase 1 von 3 Patienten) war eine Rekanalisation der V.poplitea und damit eine Etagenverbesserung um 1 Etage zu sehen.

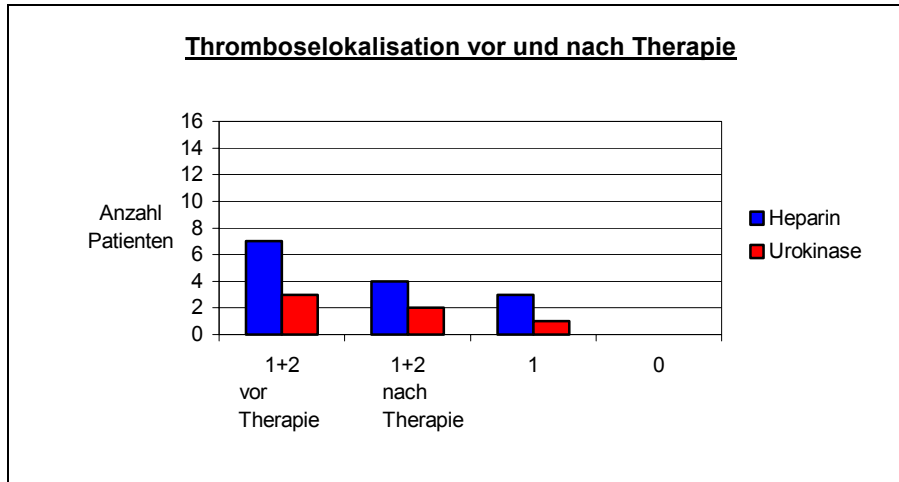


Abb. 3.2.5.2: Vergleich der Thromboselokalisation vor und nach der Behandlung bei den Patienten beider Therapiegruppen, deren Ausgangsbefund im Unterschenkel und in der V.poplitea lokalisiert (1+2) war

Bei den Patienten, deren Thrombose über 3 Venenetagen (Unterschenkel, V.poplitea und V.fem. com./sup. = 1+2+3) reichte, konnte eine noch geringere Rekanalisationsrate festgestellt werden: Ein dem Ausgangsbefund entsprechendes Phlebographieergebnis zeigte sich bei 5 von 7 (71,4%) der Heparin- und bei 11 von 14 (78,6%) der Urokinasepatienten. In beiden Gruppen war je einmal eine Rekanalisation über 2 Venenetagen zu beobachten, 2 Patienten der Urokinase- und 1 Patient der Heparingruppe wiesen eine Etagenverbesserung um 1 Etage auf (Abb. 3.2.5.3).

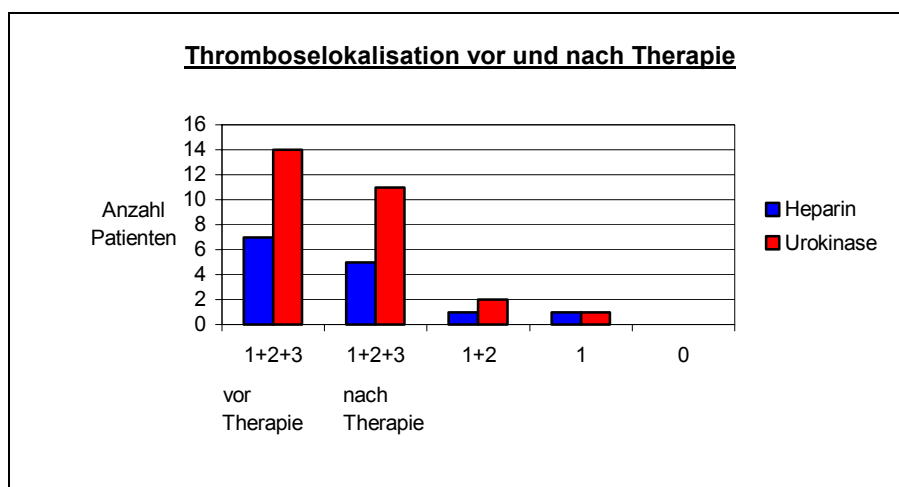


Abb. 3.2.5.3: Vergleich der Thromboselokalisation vor und nach der Behandlung bei den Patienten beider Therapiegruppen, deren Ausgangsbefund im Unterschenkel, der V.poplitea und in der V.fem. com./sup. (1+2+3) lokalisiert war

Eine Thromboseausdehnung über 4 Venenetasen fand sich bei der Diagnosestellung bei 3 Patienten der Heparingruppe. Nur ein Patient dieser Gruppe wies in der Kontrollphlebographie eine Etagenverbesserung um 1 Etage auf (Abb. 3.2.5.4).

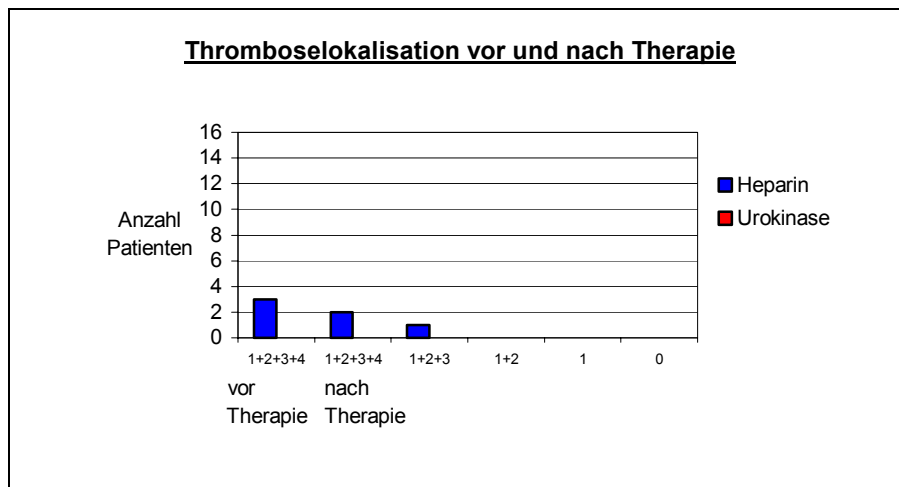


Abb. 3.2.5.4: Vergleich der Thromboselokalisation vor und nach der Behandlung bei den Patienten beider Therapiegruppen, deren Ausgangsbefund im Unterschenkel, der V.poplitea der V.femoralis com./sup. und in der V.iliaca (1+2+3+4) lokalisiert war

Aus der radiologischen Befundbesserung nach Therapie konnte für beide Studiengruppen die Anzahl der freigewordenen Etagen bestimmt werden. Abb. 3.2.5.5 zeigt, daß sich die Etagenverbesserung zwischen den beiden Therapiestrategien nicht wesentlich unterschied. In 11 Fällen führte die Heparintherapie (versus 13 Urokinasepatienten) keine Befundbesserung in Form einer freigewordenen Etage im Vergleich zum Ausgangsbefund herbei. Die freie Durchgängigkeit einer zusätzlichen Etage war bei 5 Heparin- und 3 Urokinasepatienten nachweisbar, eine Etagenverbesserung um 2 Etagen war in beiden untersuchten Kollektiven gleich häufig (Thrombosen mit diskontinuierlichem Verlauf (2 Heparinpatienten und 1 Urokinasepatient) wurden in die Analyse der Etagenverbesserung nicht miteinbezogen).

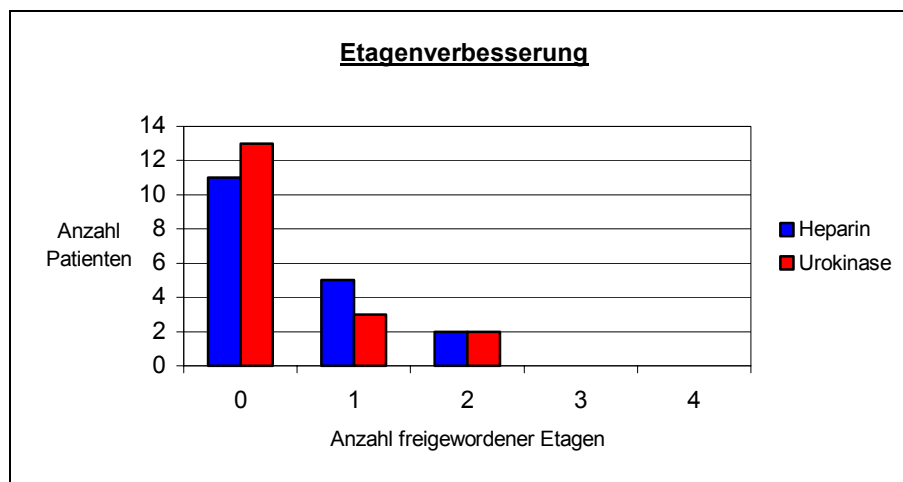


Abb. 3.2.5.5: Etagenverbesserung/Anzahl der nach der jeweiligen Therapie freigewordenen Venenetasen in beiden Studiengruppen

### 3.3 Langfristiger Therapieerfolg: Spätergebnisse

Die Untersuchung der Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose umfaßte die Anteile konventionelle Dopplersonographie, farbcodierte Duplexsonographie, Venenverschlußplethysmographie und Untersuchung des klinischen Venenstatus.

#### 3.3.1 Untersuchung der Auswirkungen des thrombotischen Geschehens auf das Venenlumen mittels farbcodierter Duplexsonographie

Die Beurteilung des Venenlumens erfolgte über der V.iliaca, der V.fem. com./sup. und der V.poplitea der unteren Extremität. Die Bewertung erfolgte nach dem in Kap. 2.4.3 angegebenen Punktesystem: Die Untersuchung des gesunden Beines ergab bei allen Heparinpatienten ein frei durchgängiges Lumen über allen betrachteten Venenabschnitten, bei den Patienten der Urokinasegruppe fiel in zwei Fällen eine geringe Einengung der V.poplitea und einmal ein reduziertes Lumen der V.iliaca auf (Abb. 3.3.1.1).

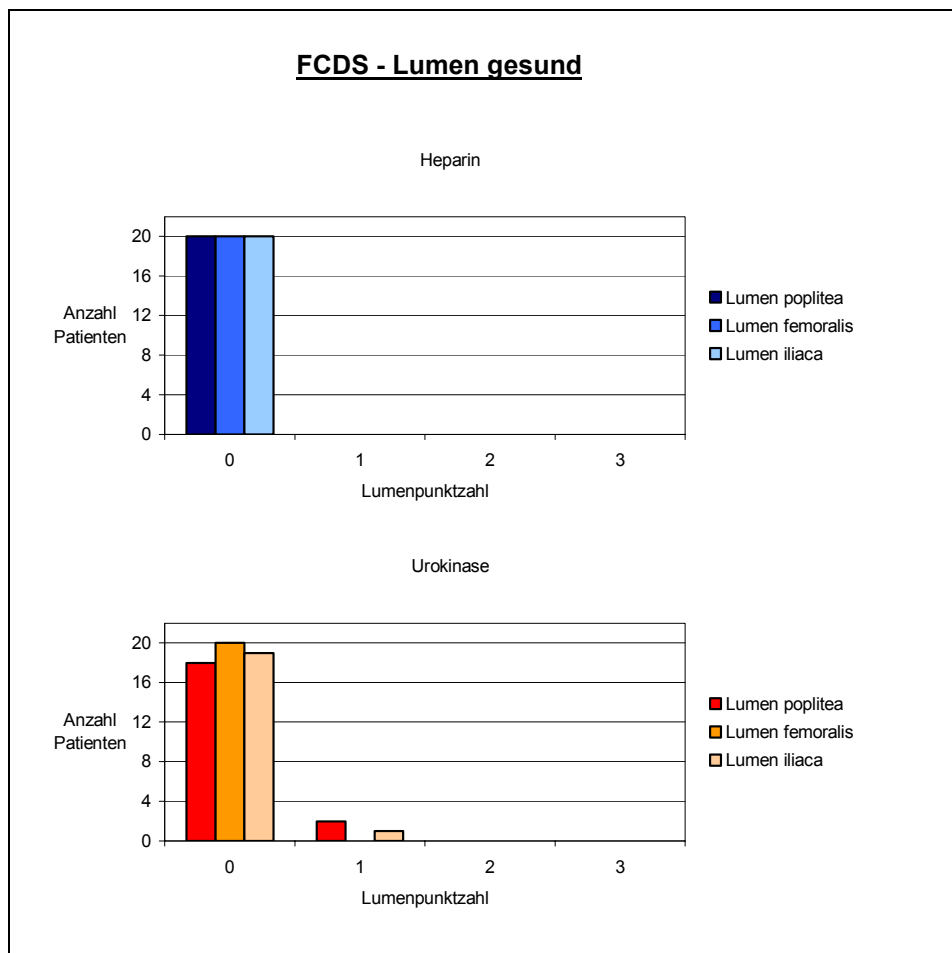


Abb. 3.3.1.1: Lumenbewertung mittels farbcodierter Duplexsonographie über der V.iliaca, der V.fem.sup. und der V.popl. des gesunden Beines. 0 = frei durchgängiges Venenlumen; 1 = Lumeneinengung <50%; 2 = Lumeneinengung >50%; 3 = verschlossenes Venenlumen, Strömungsstop

Die Bewertung der erkrankten Seite zeigte, daß die V.iliaca in beiden Studiengruppen am häufigsten frei durchgängig war (90% Heparin; 85% Urokinase), bei knapp der Hälfte aller

Patienten (Heparin 41,6%; Urokinase 43,3%) traten Kalibersprünge im Venenlumen bzw. hämodynamisch relevante Engstellen auf (Abb. 3.3.1.2). Ein dauerhafter Venenverschluß wurde im untersuchten Kollektiv bei 3 Patienten der HeparinGruppe erhoben, hochgradige Lumeneinengungen (>50%) wurden in dieser Gruppe bei 7 Patienten (11,6%), in der Lysegruppe bei 8 Patienten (13,3%) über den untersuchten Venenabschnitten diagnostiziert.

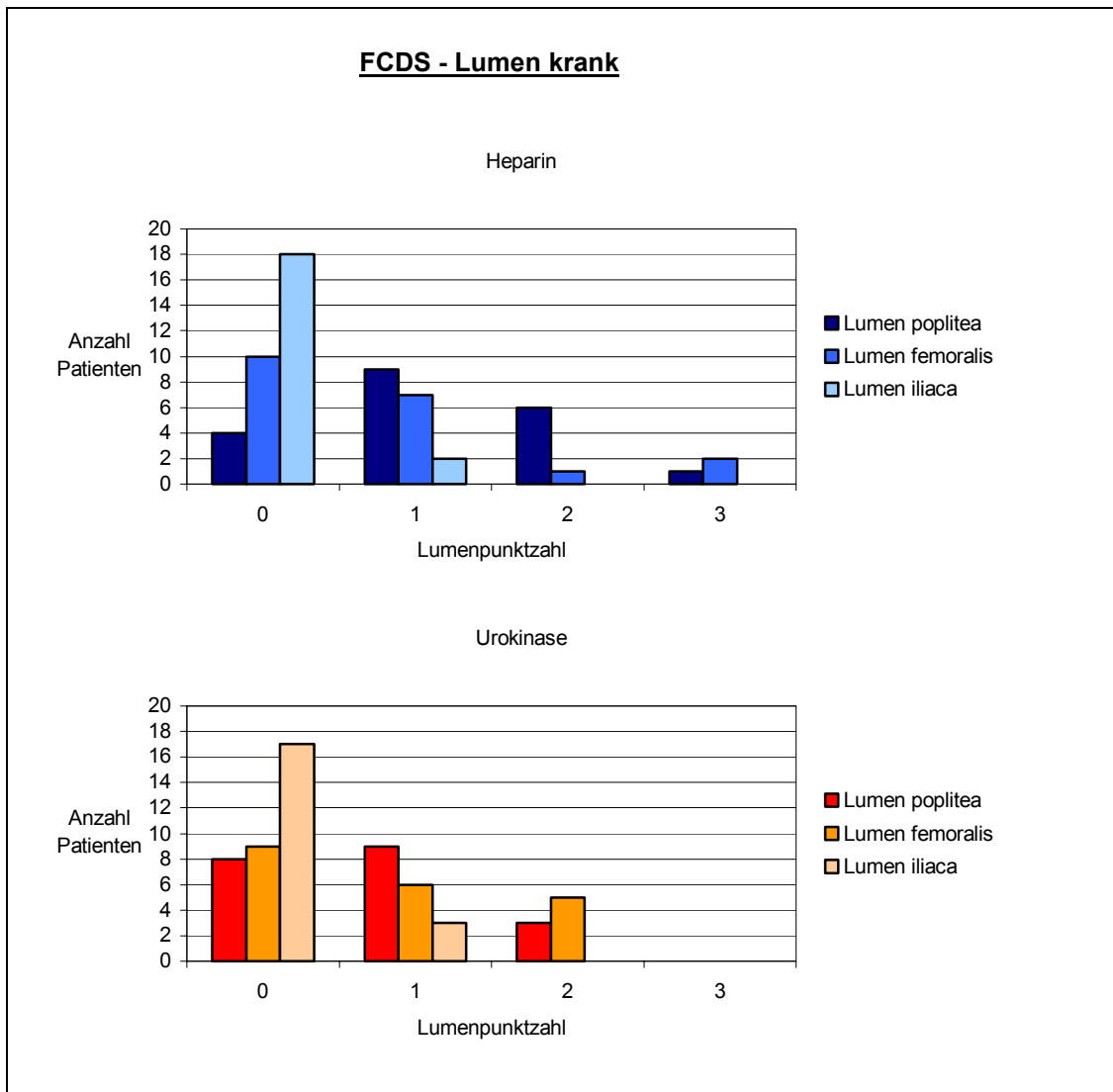


Abb. 3.3.1.2: Lumenbewertung mittels farbcodierter Duplexsonographie über der V.iliaca, der V.fem.sup. und der V.popl. des erkrankten Beines. 0 = frei durchgängiges Venenlumen; 1 = Lumeneinengung <50%; 2 = Lumeneinengung >50%; 3 = verschlossenes Venenlumen, Strömungsstop

Im Bereich der V.poplitea und der V.fem.com./sup. konnte bei beiden Therapiegruppen im Vergleich zur gesunden Gegenseite am vorgeschädigten Gefäßsystem ein signifikant engeres Lumen nachgewiesen werden ( $p_{\text{Hep.V.popl.}}=0,0004$ ;  $p_{\text{Uro.V.popl.}}=0,011$ ;  $p_{\text{Hep.V.fem.com./sup.}}=0,0051$ ;  $p_{\text{Uro.V.fem.com./sup.}}=0,0033$ ). Bedeutsame Unterschiede zwischen den Therapiestrategien zeigten sich nicht ( $p_{\text{V.popl.kr.}}=0,0750$ ;  $p_{\text{V.fem.com./sup.kr.}}=0,6930$ ;  $p_{\text{V.popl.ges.}}=0,6369$ ;  $p_{\text{V.fem.com./sup.ges.}}=0,1519$ ).

Die Lumengesamtpunktzahl des erkrankten Beines (Addition der Wertungen über den untersuchten Venenabschnitten) wurde nun in Bezug zur Thromboselokalisation nach Therapieende gesetzt. Bei der Betrachtung der 3-Etagen-Thrombosen nach Therapieende zeigte sich, daß die Patienten der Urokinasegruppe duplexsonographisch häufiger ein unauffälliges Venenlumen aufwiesen (2 Patienten versus kein Patient der Heparingruppe). Höhergradige Lumeneinengungen als Ausdruck der Spätfolge nach tiefer Beinvenenthrombose wurden in beiden Therapiegruppen gefunden, tendenziell bei Patienten der Heparingruppe etwas ausgeprägter (Abb. 3.3.1.3).

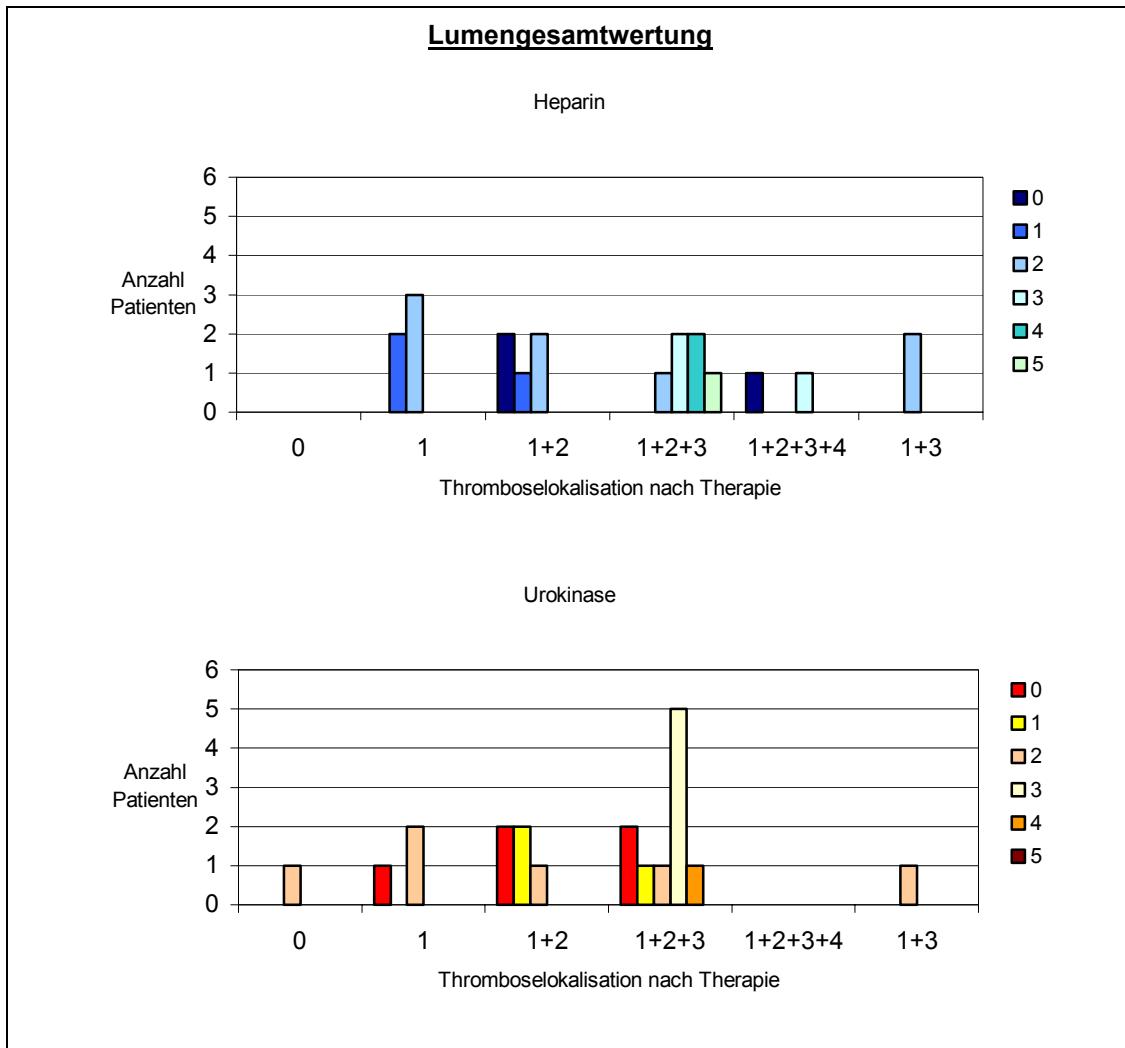


Abb. 3.3.1.3: Vergleich der Lumenbewertung mittels FCDS in der Nachuntersuchung mit der Thromboselokalisation nach Therapieende: Lumengesamtpunktzahl (0-5 Punkte) des erkrankten Beines

Eine Korrelation zwischen der Thromboselokalisation nach Therapieende und einer langfristigen Entwicklung von Einengungen des Venenlumens konnte nicht nachgewiesen werden. Es konnte für beide Therapiegruppen gezeigt werden, daß auch bei phlebographisch sichtbarer Restthrombose über mehrere Etagen langfristig eine vollständige Rekanalisation der tiefen Venen ohne duplexsonographische Lumeneinengung resultierte. Im Durchschnitt erreichten Heparinpatienten eine Lumenwertung von 2,05 Punkten, Urokinasepatienten die von 1,7

Punkten. Statistisch bedeutsame Unterschiede zwischen den Therapiegruppen konnten nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,403$ ).

### 3.3.2 Untersuchung des Einfluß der Phlebothrombose auf die Funktion der Venenklappen mittels konventioneller Dopplersonographie, farbcodierter Duplexsonographie und Venenverschußplethysmographie

Mit Hilfe der Dopplersonographie wurde geprüft, ob eine Insuffizienz der Venenklappen vorlag, die am akustisch und graphisch darstellbaren Reflux während des Valsalva-Manövers erkennbar wurde. Die Untersuchung erfolgte über der Vena poplitea (2) und der Vena femoralis com./sup. (4). Dabei zeigte sich, daß in beiden Therapiegruppen in der Mehrzahl der Fälle (55% Heparin; 70% Urokinase) am gesunden Bein kein Reflux (0) über allen untersuchten Arealen nachzuweisen war. 1 Heparinpatient und 3 Urokinasepatienten zeigten einen Reflux über der V. poplitea, über der V. fem. com./sup. fehlte bei 7 Heparinpatienten (versus 2 Patienten der Lysegruppe) der Strömungsstop unter Valsalva. Bei je einem Patienten (5%) beider Gruppen fiel sowohl ein Reflux in die V. poplitea als auch in die V. femoralis com./sup. (2+4) auf (Abb. 3.3.2.1).

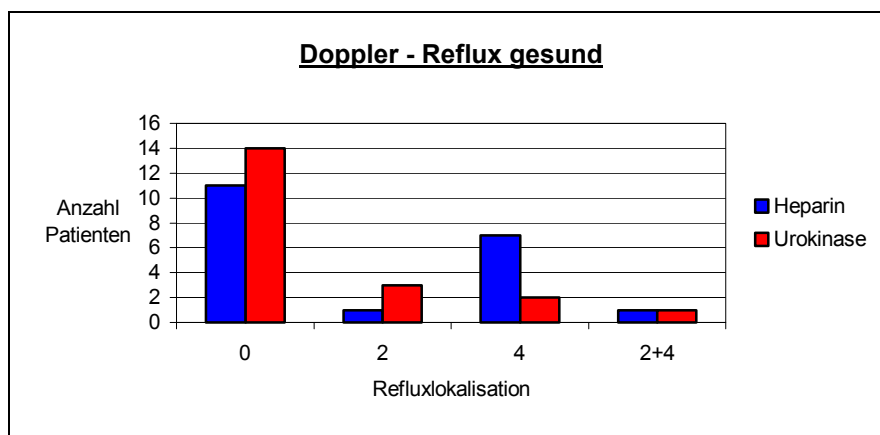


Abb. 3.3.2.1: Refluxdiagnostik mittels Dopplersonographie. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der beiden Therapiegruppen am gesunden Bein: 0 = kein Reflux; 2 = Reflux in die V. poplitea; 4 = Reflux in die V. fem. com./sup.; 2+4 = Reflux in die V. poplitea und in die V. fem. com./sup.

Bei der Gegenüberstellung der Untersuchungsergebnisse am vorgeschädigten Gefäßsystem beider Gruppen konnte festgestellt werden, daß der Anteil der Patienten mit intaktem Klappenapparat (Reflux = 0) im Vergleich zum gesunden Bein deutlich geringer war. Nur bei 6 Patienten (30%) der Urokinasegruppe und 8 Patienten (40%) der Heparingruppe war nach der Phlebothrombose keine Klappeninsuffizienz aufgetreten. In beiden Gruppen konnte bei 8 Patienten ein Reflux in die V. poplitea (2) als Hinweis auf eine Schädigung an den Klappen der tiefen Oberschenkelvenen am häufigsten nachgewiesen werden. Ein isolierter Reflux in die V. fem. com./sup. (4) war in beiden Gruppen selten, jedoch trat er, wie auch der kombinierte Reflux (2+4), häufiger bei Patienten der Urokinasegruppe auf (Abb. 3.3.2.2).



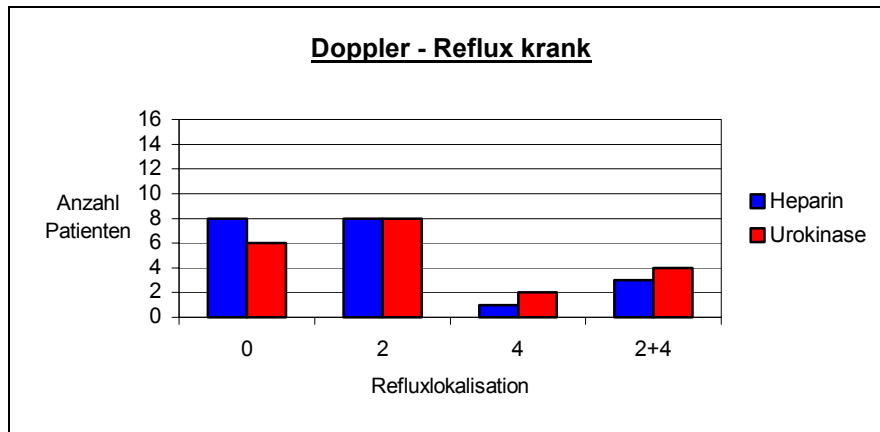


Abb. 3.3.2.2: Refluxdiagnostik mittels Dopplersonographie. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der beiden Therapiegruppen am erkrankten Bein: 0 = kein Reflux; 2 = Reflux in die V.poplitea; 4 = Reflux in die V.femoralis; 2+4 = Reflux in die V.poplitea und in die V.femoralis com./sup.

Im Bereich der V.poplitea konnte in beiden Therapiegruppen ein signifikant häufigeres Auftreten eines Reflux am erkrankten Bein gegenüber der gesunden Extremität nachgewiesen werden ( $p_{\text{Hep}} = 0,0077$ ;  $p_{\text{Uro}} = 0,0249$ ), über der V.femoralis konnte dies nicht festgestellt werden. Bedeutsame Unterschiede zwischen den Therapiestrategien zeigten sich nicht ( $p_{\text{V.popl.kr.}} = 0,7521$ ;  $p_{\text{V.fem.kr.}} = 0,4708$ ;  $p_{\text{V.popl.ges.}} = 0,3819$ ;  $p_{\text{V.fem.ges.}} = 0,0804$ ).

Als Referenzmethode zur Dopplersonographie wurde die Refluxdiagnostik zusätzlich mit Hilfe der farbcodierten Duplexsonographie durchgeführt. Der Untersuchungsgang erfolgte analog dem der Dopplersonographie. Am gesunden Bein war, wie zuvor in der Doppleruntersuchung, beim überwiegenden Teil der Patienten (Heparin-Gruppe 80%; Urokinase-Gruppe 65%) eine intakte Klappenfunktion mit fehlendem Reflux (0) während des Valsalva- Manövers nachweisbar.

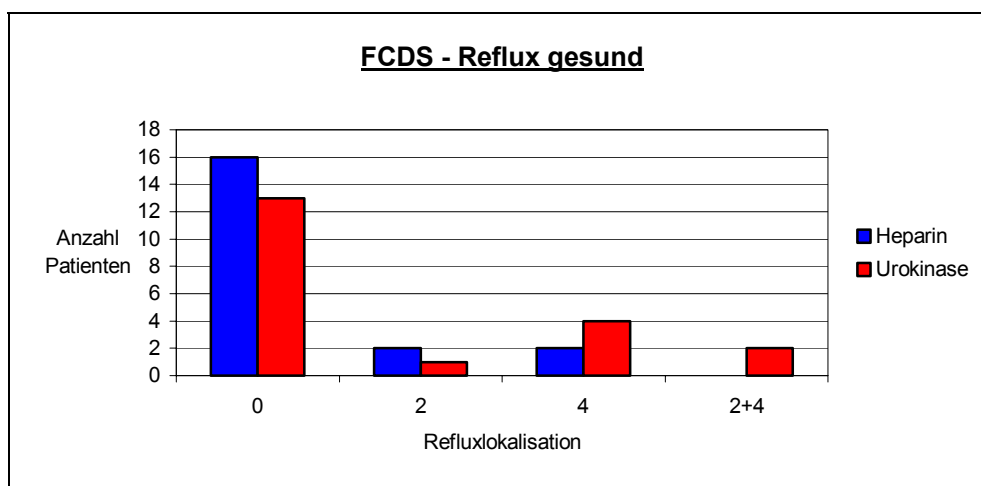


Abb. 3.3.2.3: Refluxdiagnostik mittels farbcodierter Duplexsonographie. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der beiden Therapiegruppen am gesunden Bein: 0 = kein Reflux; 2 = Reflux in die V.poplitea; 4 = Reflux in die V.femoralis; 2+4 = Reflux in die V.poplitea und in die V.femoralis

Der popliteale Reflux (2) konnte in beiden Gruppen nahezu gleich häufig festgestellt werden wie bei der konventionellen Dopplersonographie, ein femoraler Reflux (4) trat bei 4 Patienten der Lysegruppe im Vergleich zur Heparingruppe doppelt so oft auf, 2 der Lysepatienten hatten einen kombinierten Reflux (2+4). Abb. 3.3.2.3 zeigt die duplexsonographischen Ergebnisse am gesunden Bein.

Die Betrachtung des erkrankten Beines wies mit der konventionellen Dopplersonographie nahezu identische Ergebnisse auf. Die Anzahl der Patienten mit intakter Funktion der Venenklappen war im Vergleich zum gesunden Bein in beiden Gruppen mit 8 (Heparin) bzw. 6 (Urokinase) deutlich niedriger. Ebenso fiel das Überwiegen eines Reflux in die V.poplitea, sowie ein häufiger nachweisbarer Reflux über mehrere Venenetenagen (2+4) in beiden Gruppen auf. Ein Strömungsstop unter Valsalva war hier, wie auch am gesunden Bein in der Patientengruppe, die eine Urokinaselysetherapie erhalten hatte, seltener als bei den Patienten der Heparingruppe (Abb. 3.3.2.4).

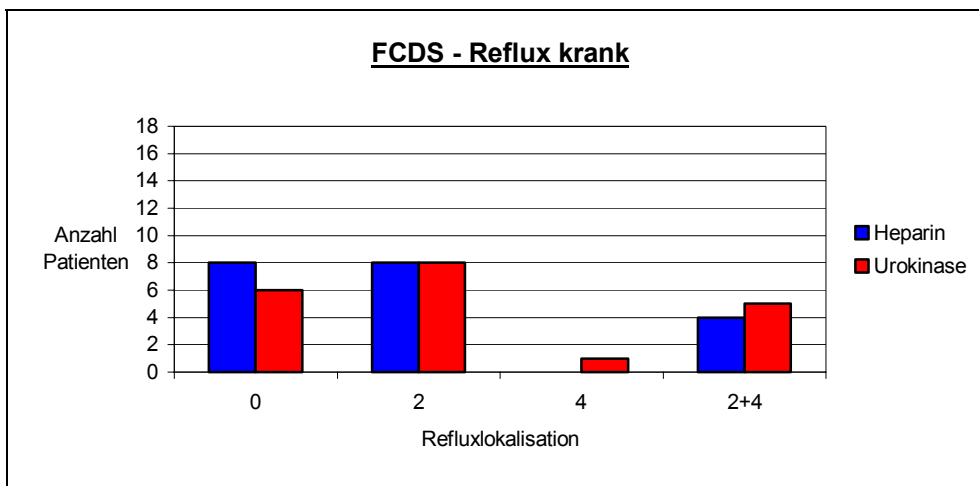


Abb. 3.3.2.4: Refluxdiagnostik mittels farbcodierter Duplexsonographie. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der beiden Therapiegruppen am erkrankten Bein: 0 = kein Reflux; 2 = Reflux in die V.poplitea; 4 = Reflux in die V.femoralis; 2+4 = Reflux in die V.poplitea und in die V.femoralis

Wie zuvor in der Dopplersonographie war über der V.poplitea, nicht jedoch im Bereich der V.femoralis bei beiden Therapiegruppen am gesunden Bein eine signifikant bessere Klappenfunktion mit vollständigem Strömungsstop während des Valsalva- Manövers zu beobachten ( $p_{\text{Hep}} = 0,0164$ ;  $p_{\text{Uro}} = 0,0051$ ). Bedeutsame Unterschiede zwischen den beiden Therapiestrategien konnten nicht nachgewiesen werden ( $p_{\text{V.popl.kr.}} = 0,5239$ ;  $p_{\text{V.fem.kr.}} = 0,4708$ ;  $p_{\text{V.popl.ges.}} = 0,6369$ ;  $p_{\text{V.fem.ges.}} = 0,1185$ ).

Bei der direkten Gegenüberstellung ergab der Vergleich der Ergebnisse beider Verfahren bei jedem Patienten folgende Resultate: Am erkrankten Bein konnte über den untersuchten Venenabschnitten in 66,25% ein übereinstimmendes Untersuchungsergebnis beider Methoden festgestellt werden, in 28,75% lag über einer Klappenregion kein identisches Ergebnis vor, in 5% wurde über beiden untersuchten Klappen eine unterschiedliche sonographische Diagnose gestellt. Die Abb. 3.3.2.5 zeigt die Anzahl der übereinstimmenden und differierenden Befunde beider Methoden in den Therapiegruppen.

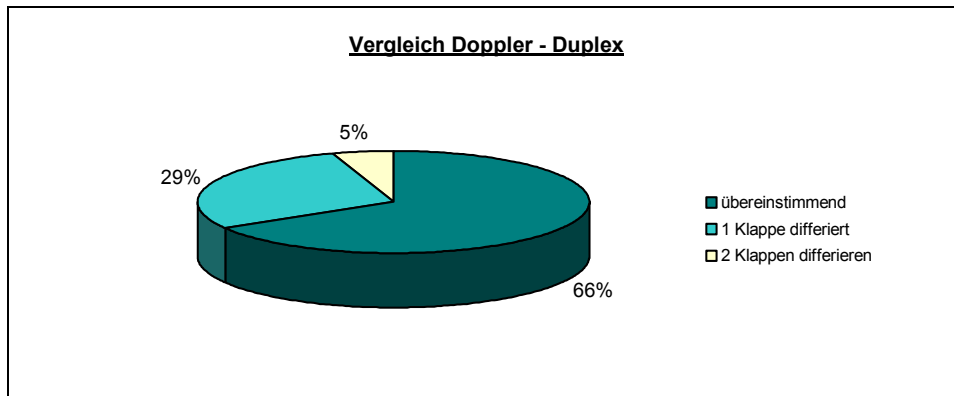


Abb. 3.3.2.5: Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse der Refluxdiagnostik mittels Doppler-sonographie und farbcodierter Duplexsonographie für alle Studienpatienten

Die konventionelle Dopplersonographie ergab somit in 21,25% falsch positive (17 von 80) und in 17,5% falsch negative (14 von 80) Befunde. Da die Refluxdiagnostik mit der farbcodierten Duplexsonographie neben dem fehlenden Strömungsstop auch den sichtbaren, retrograden Blutfluß in der Vene unter Valsalva berücksichtigte, wurden die Ergebnisse dieser Methode zum Vergleich mit den übrigen ermittelten Parametern herangezogen. Wie Abb. 3.3.2.6 zeigt, erbrachte die farbcodierte Duplexsonographie (Lumenbewertung und Refluxdiagnostik) folgendes Resultat:

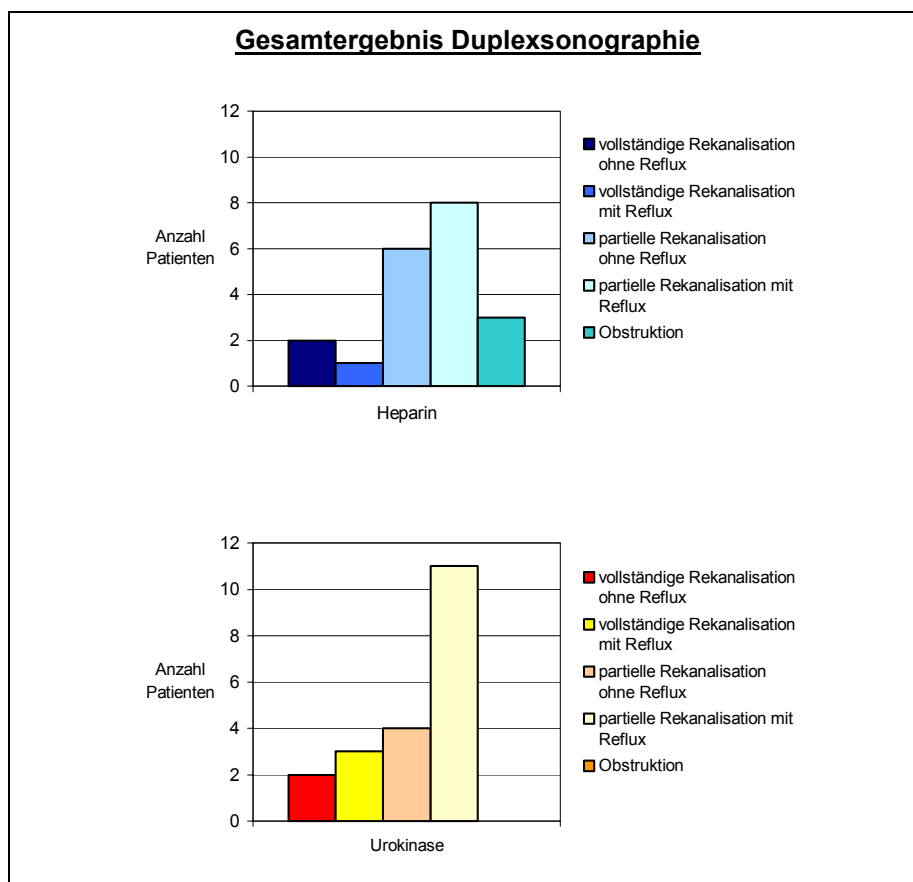


Abb. 3.3.2.6: Darstellung des Gesamtergebnisses der farbcodierten Duplexsonographie für beide Therapiegruppen

Eine vollständige Rekanalisation mit unauffälligem Duplexbefund wurde bei je 2 von 20 Patienten beider Gruppen gefunden, ein freies Lumen mit Refluxnachweis bei 1 Heparin- und 3 Urokinasepatienten. Eine partielle Rekanalisation ohne Reflux wiesen 6 Heparinpatienten (versus 4 Urokinasepatienten) auf, die partielle Wiederöffnung mit Refluxnachweis wurde bei 8 Patienten der Heparin- und 11 Patienten der Lysegruppe festgestellt. Eine Obstruktion fand sich bei 3 Patienten nach der Heparintherapie.

Die bei jedem Studienpatienten phlebographisch dokumentierte Thromboseausdehnung nach Therapieende wurde nun mit dem in der Nachuntersuchung erhobenen Refluxbefund (FCDS) verglichen. Dabei wurde deutlich, daß bei Patienten, die nach Therapieende noch eine 3-Etagenveränderung aufwiesen, in beiden Studiengruppen am häufigsten ein Reflux über der V.poplitea (4 Heparin- und 5 Urokinasepatienten) festzustellen war. Ein Reflux über beiden Klappenregionen war unabhängig von der Thromboseausdehnung nach Therapieende in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.3.2.7).

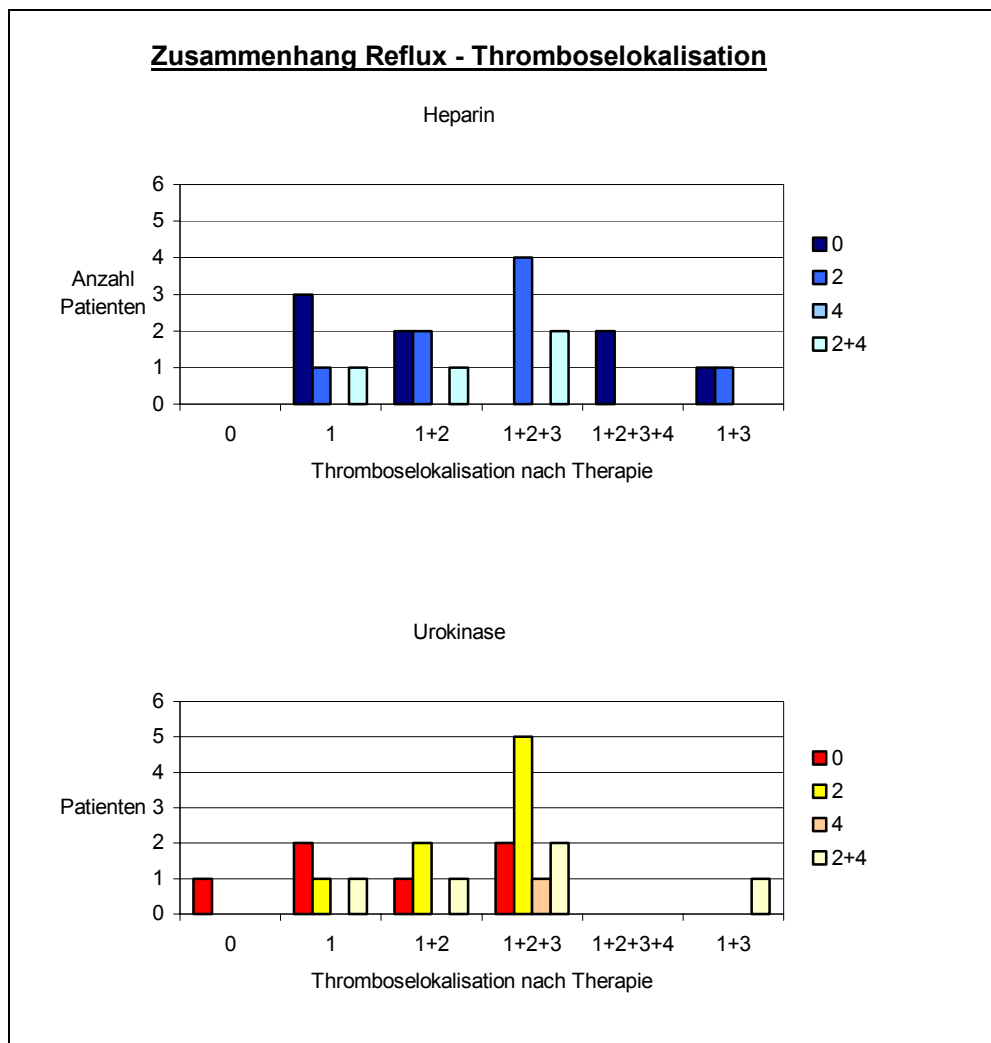


Abb. 3.3.2.7: Vergleich des Ergebnisses der Refluxdiagnostik (FCDS) mit der Thromboselokalisation nach Therapieende für beide Therapiegruppen. Betroffene Venenetagen: Unterschenkel (1), V.poplitea (2), V.fem.com./sup. (3), V.iliaca ext. (4)

In beiden Therapiegruppen lag der durchschnittliche Phleboscoring nach Therapie bei Patienten, die einen Reflux aufwiesen höher als bei Patienten ohne Refluxnachweis. Bei Heparinpatienten mit Reflux betrug dieser 15,6 Punkte (Urokinase 18,1 Punkte), Patienten ohne Reflux zeigten nach Heparintherapie einen durchschnittlichen Phleboscoring von 14,5 Punkten, in der Lysegruppe lag er mit 13,1 Punkten deutlich tiefer, jedoch nicht statistisch bedeutsam ( $p = 0,117$ ). Abb. 3.3.2.8 zeigt den durchschnittlichen Phleboscoring nach Therapie bei Patienten mit bzw. ohne Reflux.

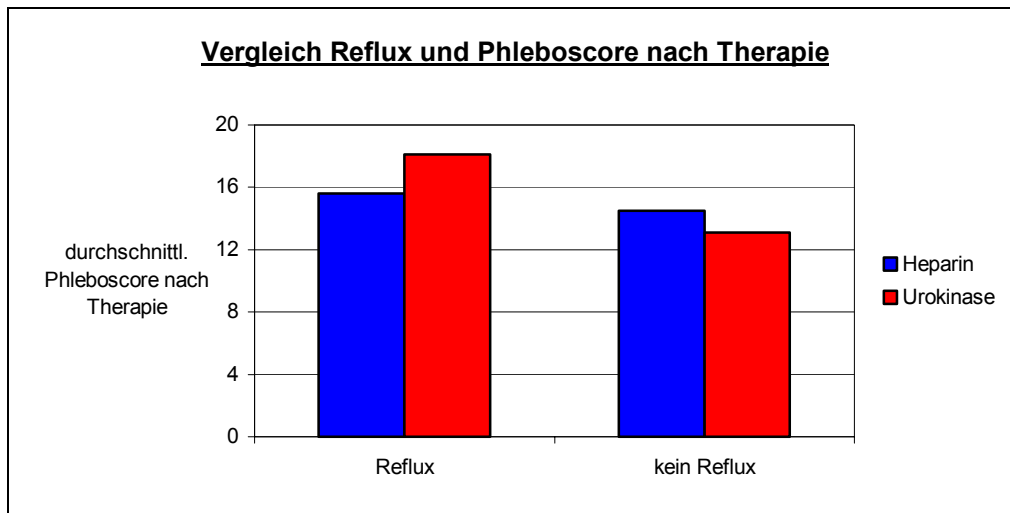


Abb. 3.3.2.8: Durchschnittlicher Phleboscoring (nach Marder [67]) bei Patienten mit oder ohne Refluxnachweis in der farbcodierten Duplexsonographie

Eine weitere, quantitative Bestimmung der Venenklappenfunktion im Zusammenspiel mit der Muskelvenenpumpe erfolgte über die plethysmographisch gemessene Volumenreduktion (in ml/100ml Gewebe/min) im Wadensegment während 12 Zehenständen, die eine Wadenmuskelkontraktion bewirkten. Der Vergleich der Volumenreduktion im Wadensegment zwischen gesundem und erkranktem Bein bei jedem einzelnen Patienten zeigte in beiden Therapiegruppen am erkrankten Bein eine schlechtere Venenklappenfunktion als am gesunden (Abb. 3.3.2.9), wobei der Unterschied in der Klappenfunktion zwischen erkranktem und gesundem Bein bei den Patienten der Heparingruppe auffälliger war, als in der Vergleichsgruppe.

Wie aus Abb. 3.3.2.9 ersichtlich wird, erfolgte bei der überwiegenden Anzahl der Patienten beider Therapiegruppen während der Zehenstände an beiden Beinen eine Volumenreduktion im Wadensegment, in der Heparingruppe trat bei 4 Patienten (20%) eine Volumenzunahme am erkrankten bei gleichzeitiger Volumenreduktion am gesunden Bein auf, bei 2 Patienten dieses Kollektivs konnte beidseits eine Volumenzunahme als Hinweis auf eine Varikosis gemessen werden. In der Urokinasegruppe trat eine Volumenzunahme beidseits bei 5 Patienten (25%) auf, 3 Patienten (15%) zeigten eine Insuffizienz der Venenklappen bei guter Volumenreduktion am gesunden Bein. Bei 2 Patienten dieser Gruppe ergaben die Messungen eine schlechtere Venenklappenfunktion am gesunden Bein.

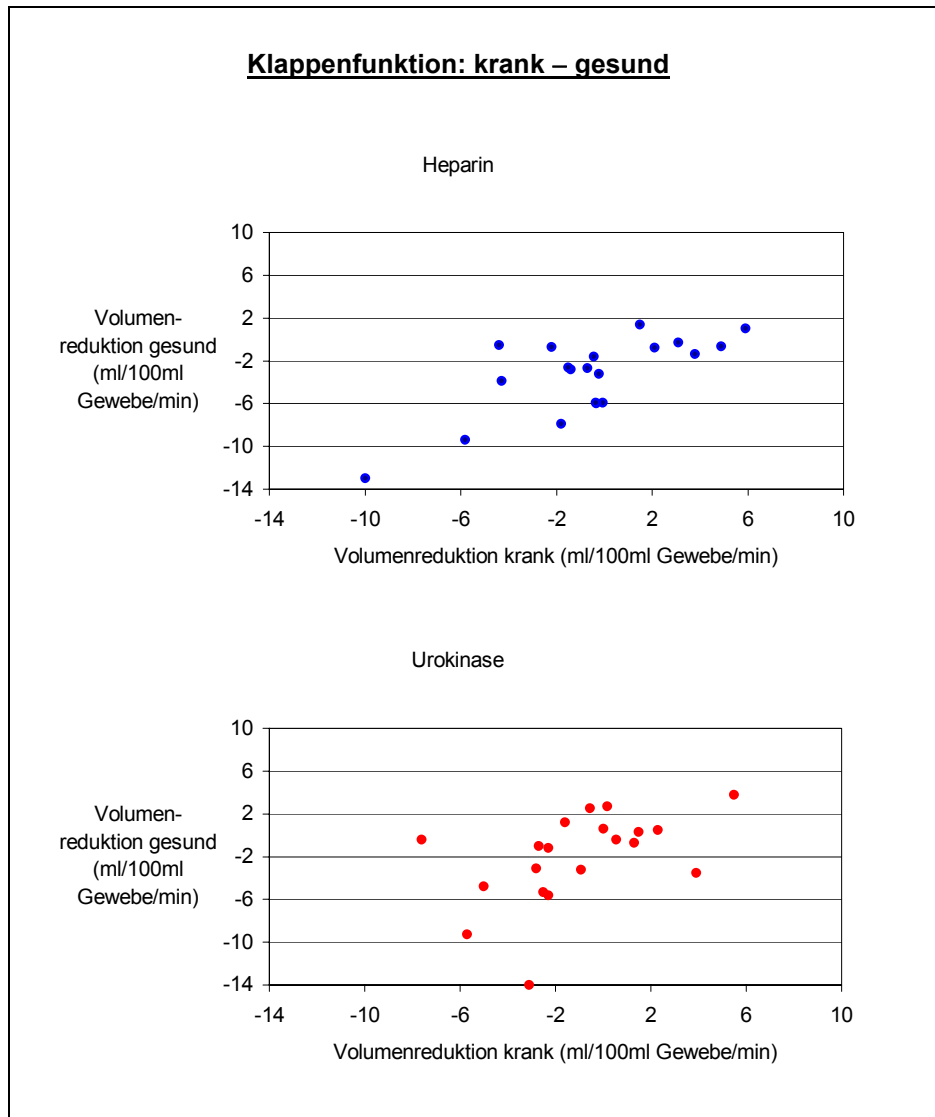


Abb. 3.3.2.9: Vergleich der Volumenreduktion der Wadenvenen am erkrankten und gesunden Bein während 12 repetitiver Kontraktionen der Wadenmuskulatur (Zehenstände): Werte auf der Geraden zeigen eine identische Klappenfunktion an beiden untersuchten Beinen an, Werte darüber bzw. darunter eine bessere bzw. schlechtere Effektivität der Venenklappen in Abhängigkeit von der Muskelvenenpumpe am erkrankten Bein

Durchschnittlich zeigten die Venenklappen in beiden Therapiegruppen am erkrankten Bein eine deutlich schlechtere Funktion als am gesunden Bein (Abb. 3.3.2.10), in der Heparin-Gruppe war die Klappenfunktion des erkrankten Beines statistisch bedeutsam schlechter als die des gesunden ( $p = 0,002$ ). Bei den Patienten, die eine Urokinaselysetherapie erhalten hatten, war während der Zehenstände kein signifikanter Unterschied zwischen vorgeschädigtem und gesundem Venensystem erkennbar ( $p = 0,283$ ).

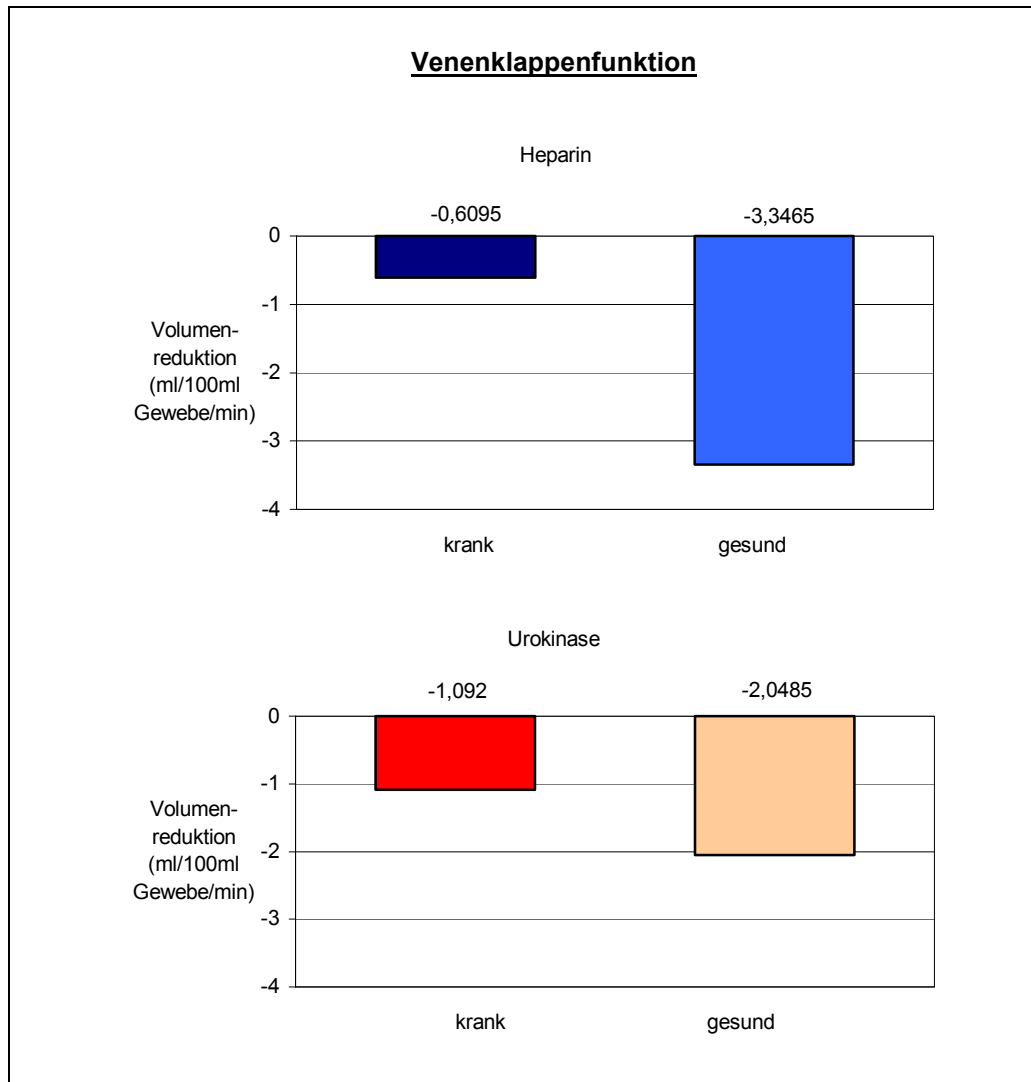


Abb. 3.3.2.10: Bestimmung der Venenklappenfunktion mittels Venenverschußplethysmographie.

Durchschnittliche Volumenreduktion am erkrankten und gesunden Bein

Im Vergleich der Venenklappenfunktion konnte sowohl am erkrankten ( $p = 0,663$ ) als auch am gesunden Bein ( $p = 0,31$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen festgestellt werden.

Die plethysmographisch ermittelte Venenklappenfunktion wurde nun der Lumenbewertung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gegenübergestellt. Bei den Patienten der Heparin-Gruppe konnte kein Zusammenhang zwischen einer veränderten Binnenstruktur im Venenlumen und einer bestehenden Klappeninsuffizienz gesehen werden, die Spätergebnisse nach Urokinaselysetherapie zeigten einen Trend zur besseren Schlußfähigkeit der Venenklappen bei vollständig freiem Venenlumen (Abb. 3.3.2.11).

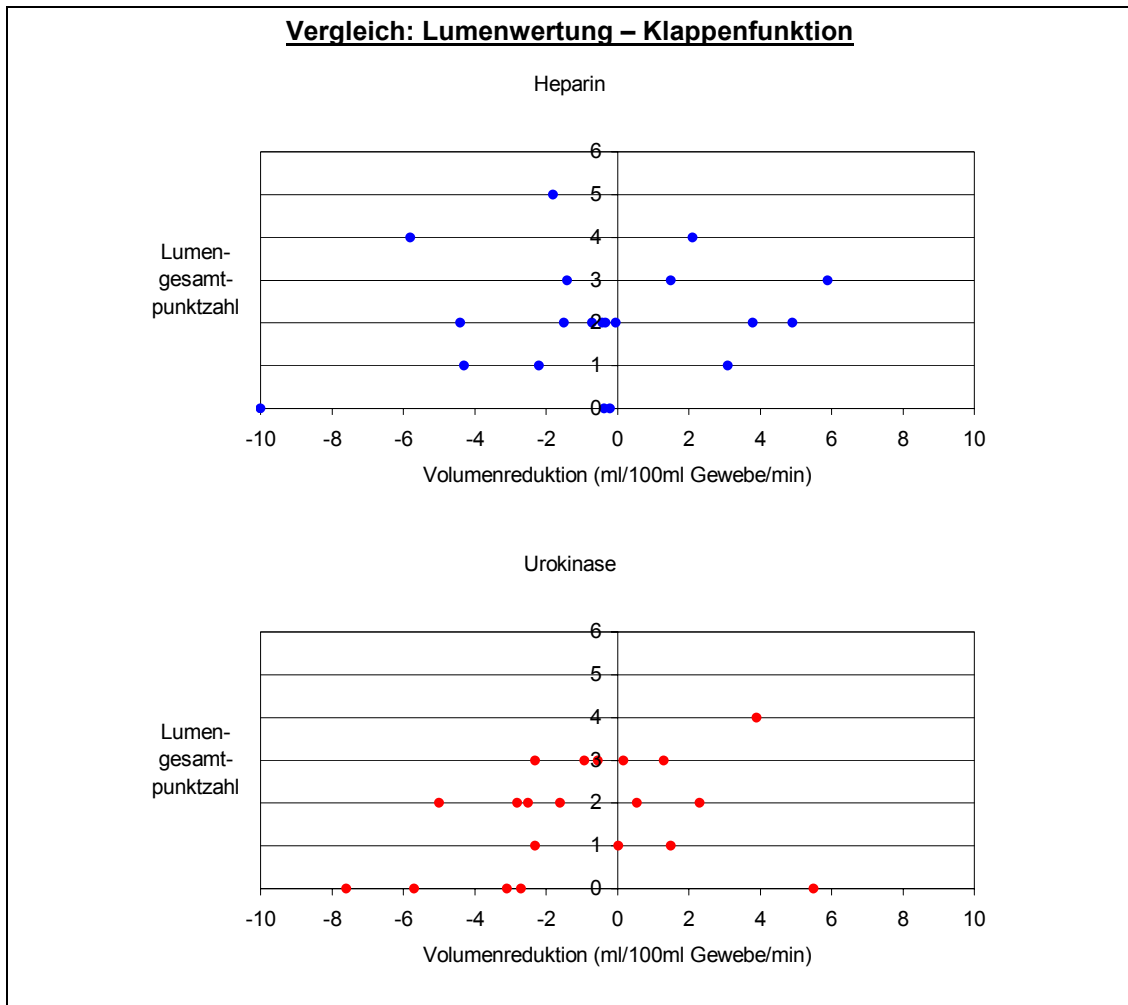


Abb. 3.3.2.11: Vergleich der mittels Venenverschußplethysmographie Venenklappenfunktion am erkrankten Bein mit der Lumenbewertung der Duplexsonographie. Bereich der physiologischen Klappenfunktion: Volumenreduktion während repetetiver Muskelkontraktionen (= negative Meßwerte)



### 3.3.3 Untersuchung der hämodynamischen Veränderungen in den venösen Gefäßen als Folge der Phlebothrombose mittels Venenverschlußplethysmographie

Die Messung der venösen Kapazität am gesunden und am erkrankten Bein ergab für die beiden Therapiegruppen folgende Ergebnisse: Bei den Patienten der Heparin-Gruppe zeigte sich im Vergleich zur erkrankten Extremität eine durchschnittlich höhere Volumendehnbarkeit der Venen im untersuchten Segment des gesunden Beines, dies entsprach einer höheren venösen Kapazität (Abb. 3.3.3.1). Bei den Patienten, die eine Urokinaselysetherapie erhalten hatten, war ebenfalls eine höhere venöse Kapazität am gesunden Bein nachweisbar, der Unterschied zwischen erkrankter und gesunder Extremität stellte sich jedoch weniger deutlich dar.

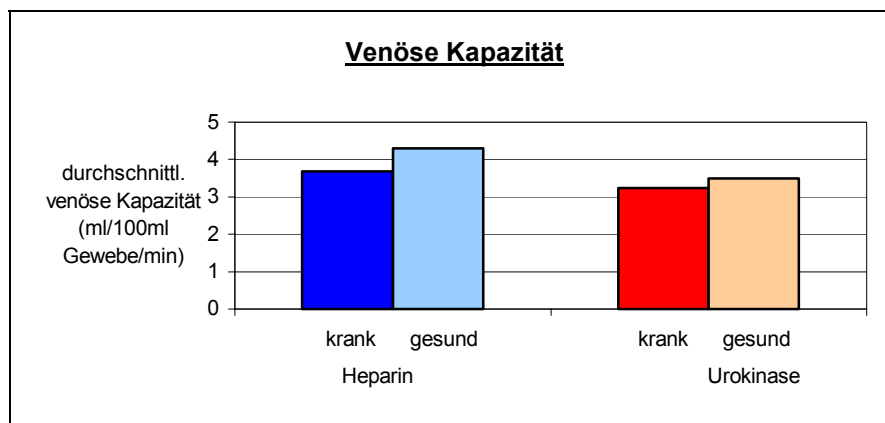


Abb. 3.3.3.1: Vergleich der durchschnittlichen venösen Kapazität des gesunden und des erkrankten Beines beider Therapiegruppen

In der Heparin-Gruppe war am erkrankten Bein eine signifikante Erniedrigung der venösen Kapazität gegenüber der gesunden Extremität ( $p = 0,0263$ ) festzustellen, wobei die durchschnittliche Kapazität mit 3,695ml/100ml Gewebe/min (erkranktes Bein) bzw. 4,035ml/100ml Gewebe/min (gesundes Bein) im Normbereich (3-5ml/100ml Gewebe/min) lag. Die Ergebnisse der Urokinase-Gruppe zeigten keinen bedeutsamen Unterschied zwischen erkrankter (3,23ml/100ml Gewebe/min) und gesunder Extremität (3,49ml/100ml Gewebe/min), doch auch hier war eine gering höhere venöse Kapazität des gesunden Beines zu beobachten ( $p = 0,3604$ ).

Die direkte Gegenüberstellung der venösen Kapazität des erkrankten und des gesunden Beines für jeden Patienten der beiden Therapiegruppen verdeutlichte die unterschiedlichen Meßergebnisse beider Gruppen. Abb. 3.3.3.2 zeigt, um wieviel sich die venöse Kapazität des gesunden von der des erkrankten Beines unterschied. Im Vergleich der beiden Therapiegruppen konnte kein signifikanter Kapazitätsunterschied zugunsten einer der beiden Therapieformen festgestellt werden ( $p_{kr.} = 0,221$ ;  $p_{ges.} = 0,053$ ), jedoch fiel sowohl für das erkrankte als auch für das gesunde Bein in der Heparin-Gruppe eine durchschnittlich höhere venöse Kapazität auf.

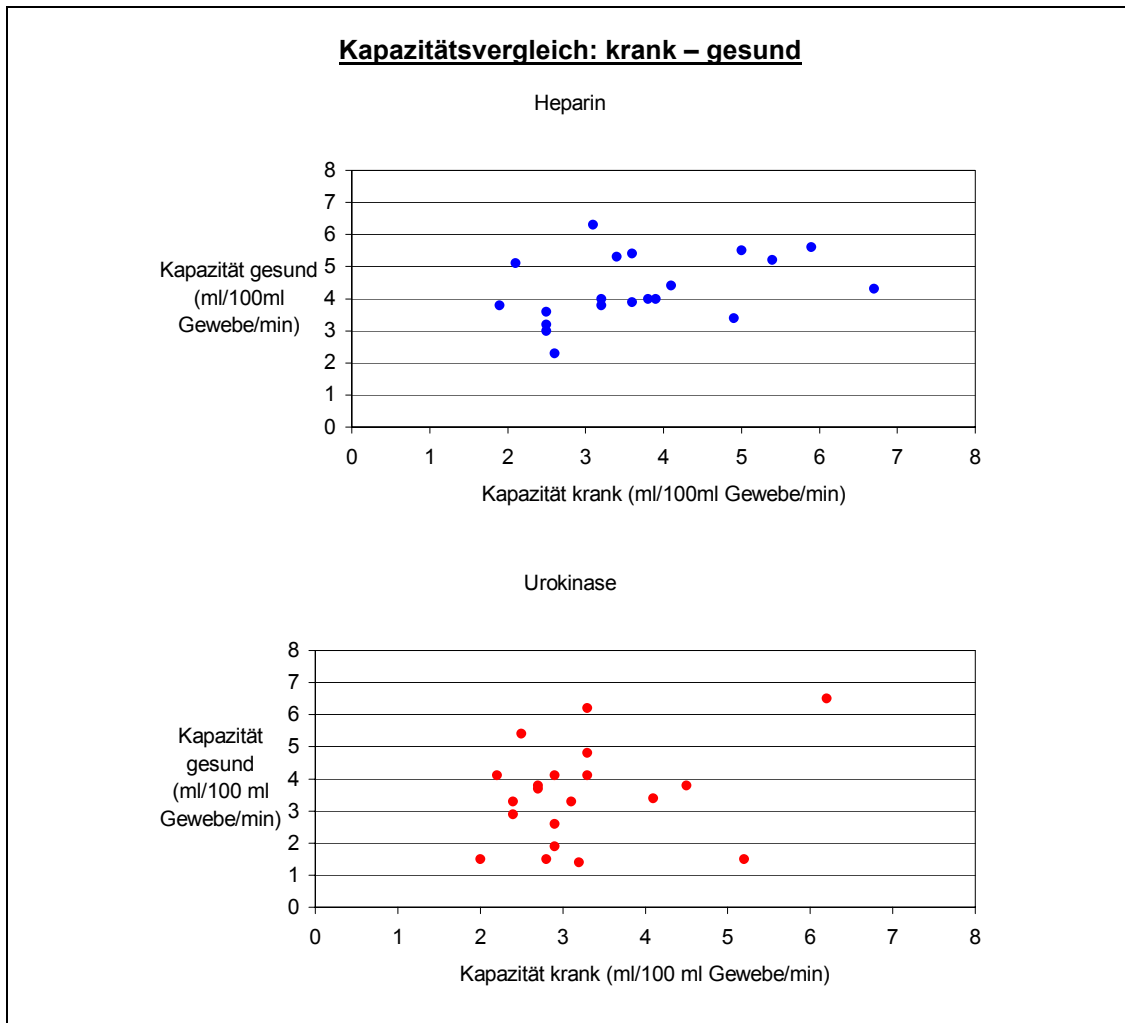


Abb. 3.3.3.2 : Vergleich der venösen Kapazität des gesunden und des erkrankten Beines. Werte auf der Geraden zeigen eine identische venöse Kapazität der beiden untersuchten Extremitäten an, Werte darüber bzw. darunter eine niedrigere bzw. höhere Volumendehnbarkeit der Venen des erkrankten Beines

Die Messung des venösen Ausstroms am gesunden und am erkrankten Bein ergab für die beiden Therapiegruppen folgende Ergebnisse: Bei den Patienten der Heparin-Gruppe zeigte sich im Vergleich zur erkrankten Extremität ein durchschnittlich höherer venöser Ausstrom im untersuchten Segment des gesunden Beines (90,2ml/ 100ml Gewebe/min versus 68,4ml/100ml Gewebe/min). Bei den Patienten, die eine Urokinasetherapie erhalten hatten, war ebenfalls ein höherer venöser Ausstrom am gesunden Bein (67,2ml/100ml Gewebe/min versus 55,4ml/100ml Gewebe/min) nachweisbar, der Unterschied zwischen erkrankter und gesunder Extremität stellte sich jedoch weniger deutlich dar (Abb. 3.3.3.3). Die Meßwerte ergaben in der Heparin-Gruppe für die erkrankte Extremität einen signifikant erniedrigten Ausstrom ( $p = 0,02$ ) im Vergleich zur gesunden Gegenseite, durchschnittlich lagen sie jedoch im Normbereich (35-100ml/100ml Gewebe/min). Die Analyse der Ergebnisse der Patienten, die eine Urokinasetherapie erhalten hatten, zeigte niedrigere Ausstromwerte als in der Heparin-Gruppe, signifikante Unterschiede bzgl. erkrankter und gesunder Extremität waren jedoch nicht nachzuweisen ( $p = 0,178$ ). Jedoch wurden bei Patienten der Urokinasegruppe häufiger physiologische Ausstromwerte gemessen.

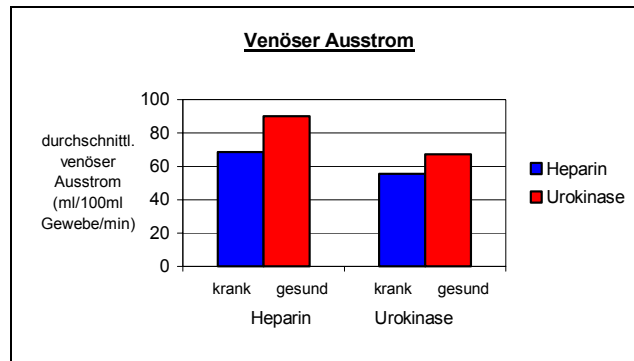


Abb. 3.3.3.3: Vergleich des durchschnittlichen venösen Ausstroms des gesunden und des erkrankten Beines beider Therapiegruppen

Die direkte Gegenüberstellung beider Therapiestrategien zeigte sowohl am erkrankten als auch am gesunden Bein ein höheres Abstromvolumen bei den Patienten der Heparin-Gruppe. Signifikante Unterschiede im Ausstromvolumen des erkrankten Beines ergaben sich im Vergleich der beiden Therapiegruppen nicht ( $p = 0,123$ ). Die Abb. 3.3.3.4 zeigt die Gegenüberstellung des venösen Ausstroms des gesunden und des erkrankten Beines.

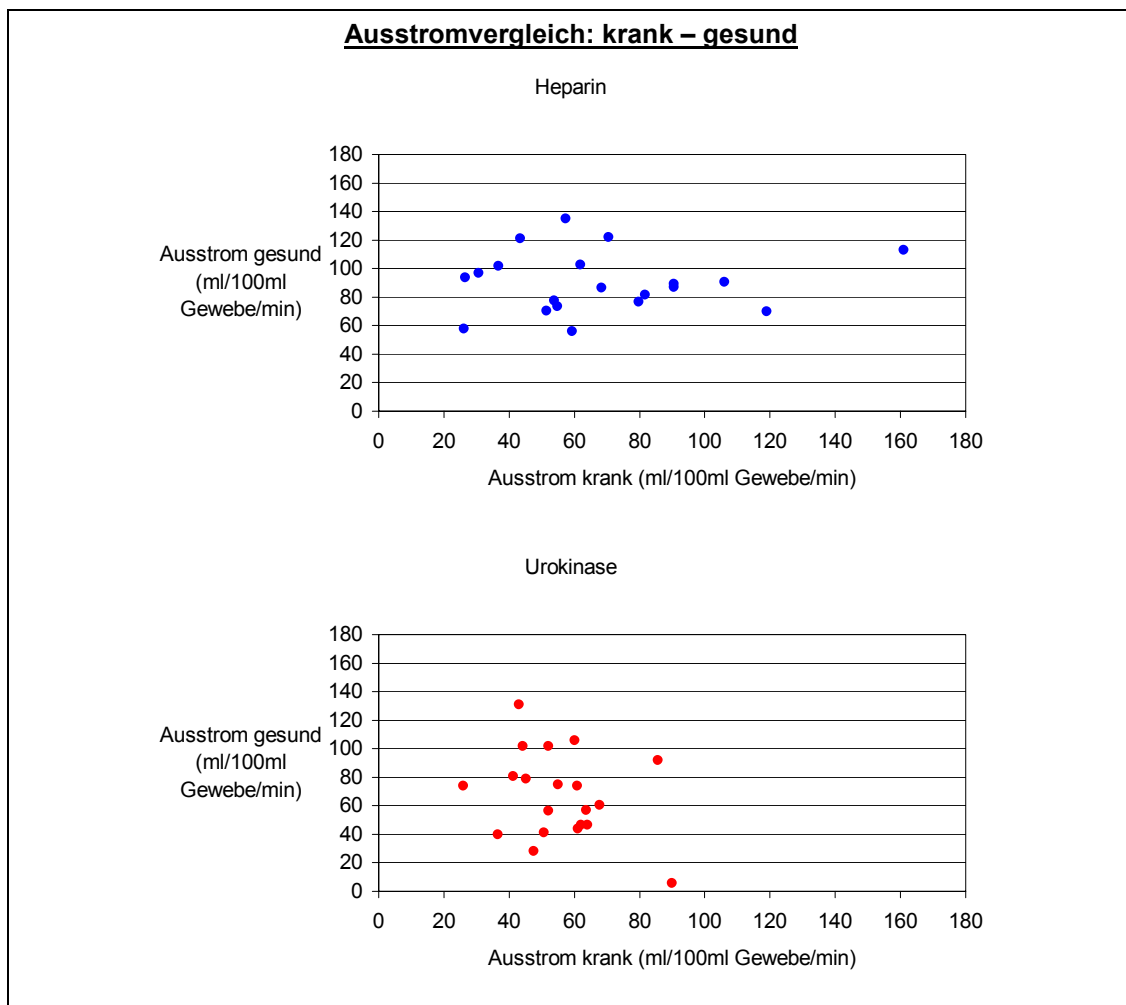


Abb. 3.3.3.4: Vergleich des venösen Ausstroms des gesunden und des erkrankten Beines. Werte auf der Geraden zeigen einen identischen venösen Ausstrom der beiden untersuchten Extremitäten, Werte darüber bzw. darunter einen erniedrigten bzw. erhöhten Ausstrom des erkrankten Beines

Aus der Relation von venöser Kapazität und venösem Ausstrom zueinander lassen sich Aussagen bzgl. der Art der Venenerkrankung treffen. Abb. 3.3.3.5 stellt das Verhältnis von venöser Kapazität und venösem Ausstrom für jeden Patienten der beiden Studiengruppen dar. Die Messungen ergaben einen Normalbefund, d.h. einen physiologischen venösen Ausstrom (35-100ml/100ml Gewebe/min) verbunden mit einer physiologischen venösen Kapazität (3-5ml/100ml Gewebe/min) bei 10 (50%) der Heparin- und 13 (65%) der Urokinasepatienten.

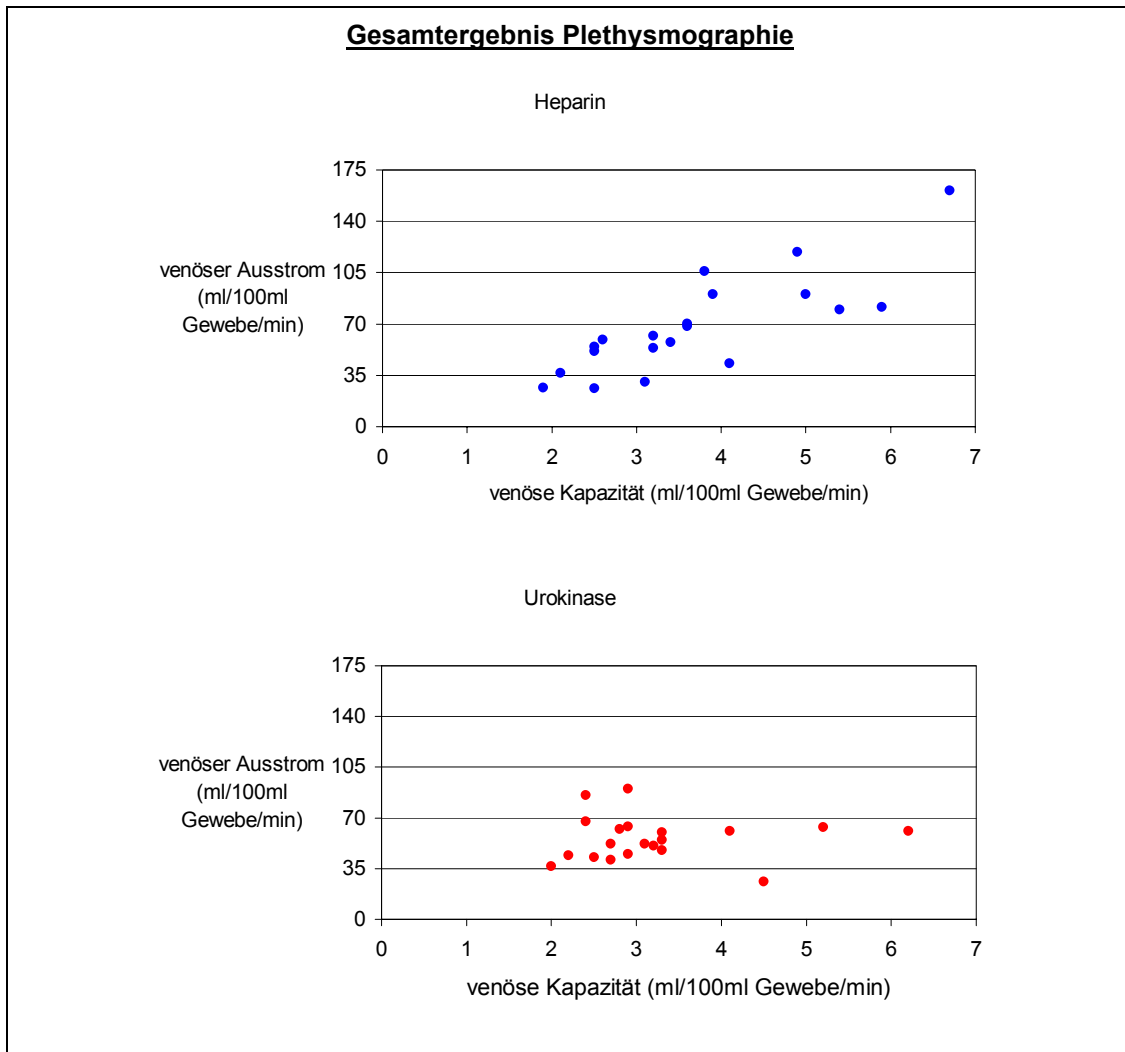


Abb. 3.3.3.5.: Darstellung des Zusammenhangs von venöser Kapazität und venösem Ausstrom für jeden Patienten beider Therapiegruppen.

4 Patienten der Heparingruppe (20%) und 11 der Urokinasepatienten (55%) wiesen einen physiologischen Ausstrom bei erniedrigter venöser Kapazität auf. Die auf eine Venendilatation hinweisende Zunahme der venösen Kapazität war bei 5 Patienten der Heparingruppe (25%) und 2 Urokinasepatienten (10%) festzustellen, jedoch war diese bei keinem der Patienten mit einem erniedrigten Ausstrom als Hinweis auf ein Abstromhindernis verbunden. Bei 2 Patienten der Heparingruppe trat eine Erniedrigung der venösen Kapazität verbunden mit einem erniedrigten venösen Ausstrom auf. Dies sprach für einen durch Venenkonstriktion verminderten Ausstrom. Bei 3 Patienten (15%), die eine Heparintherapie erhalten hatten und 5

Patienten aus der Urokinaselysegruppe (25%) war eine Venenkonstriktion (erniedrigte venöse Kapazität) ohne Behinderung des Ausstroms als Langzeitergebnis der vormals abgelaufenen tiefen Phlebothrombose festzustellen. In beiden Studiengruppen konnte die Tendenz zu einem verminderten venösen Ausstrom bei erniedrigter venöser Kapazität festgestellt werden. Die venöse Kapazität als Parameter einer Venenkonstriktion bzw. -dilatation und der venöse Ausstrom als Indikator für ein Abstromhindernis wurden nun in Beziehung zur duplexsonographisch bestimmten Lumenbewertung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gesetzt. Ferner wurden die Auswirkungen von Binnenstrukturen im Venenlumen auf die Venenklappenfunktion betrachtet.

Die Lumengesamtpunktzahl wurde aus den Bewertungen über den einzelnen Venenabschnitten errechnet. Sie lag bei maximal 9 Punkten im Fall eines vollständigen Verschlusses von der V.poplitea bis zur V.iliaca ext. reichend. Wie aus Abb. 3.3.3.6 ersichtlich, ließ sich in beiden Therapiegruppen zwischen in der Nachuntersuchung erhobener venöser Kapazität und der Lumenbewertung in der Duplexsonographie der Trend zu einem erniedrigten Venenvolumen bei zunehmender Lumeneinengung beobachten.

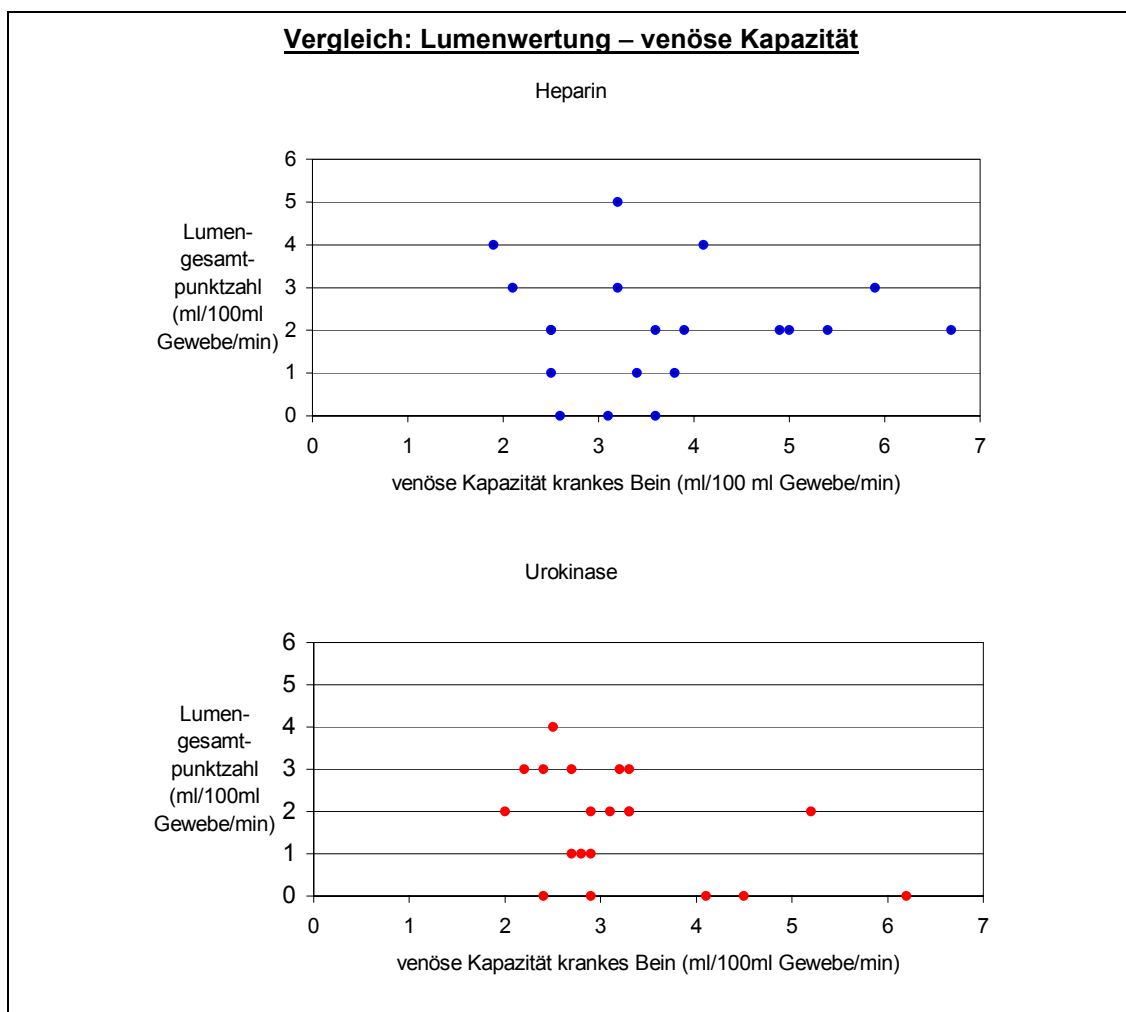


Abb. 3.3.3.6: Vergleich der mittels Venenverschußplethysmographie ermittelten venösen Kapazität am erkrankten Bein mit der Lumenbewertung der Duplexsonographie. Bereich der physiologischen venösen Kapazität: 3-5ml/100ml Gewebe/min

Eine freie venöse Strombahn ohne hämodynamisch relevante Beeinträchtigungen wurde zwar in beiden Therapiegruppen häufiger bei Patienten gefunden, die eine physiologische venöse Kapazität aufwiesen (je 2 Patienten), jedoch waren auch deutliche Lumeneinengungen bei physiologischer Kapazität zu beobachten.

Die Gegenüberstellung von Lumenbewertung und venösem Ausstrom zeigte, daß eine zunehmende Lumeneinengung der tiefen Venen weitgehend unabhängig von der Therapieform bei den meisten Patienten (Heparin 70%; Urokinase 95%) tendenziell eine Beeinträchtigung des venösen Ausstroms nach sich zog. Die Abb. 3.3.3.7 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen venösem Ausstrom und Lumenbewertung.

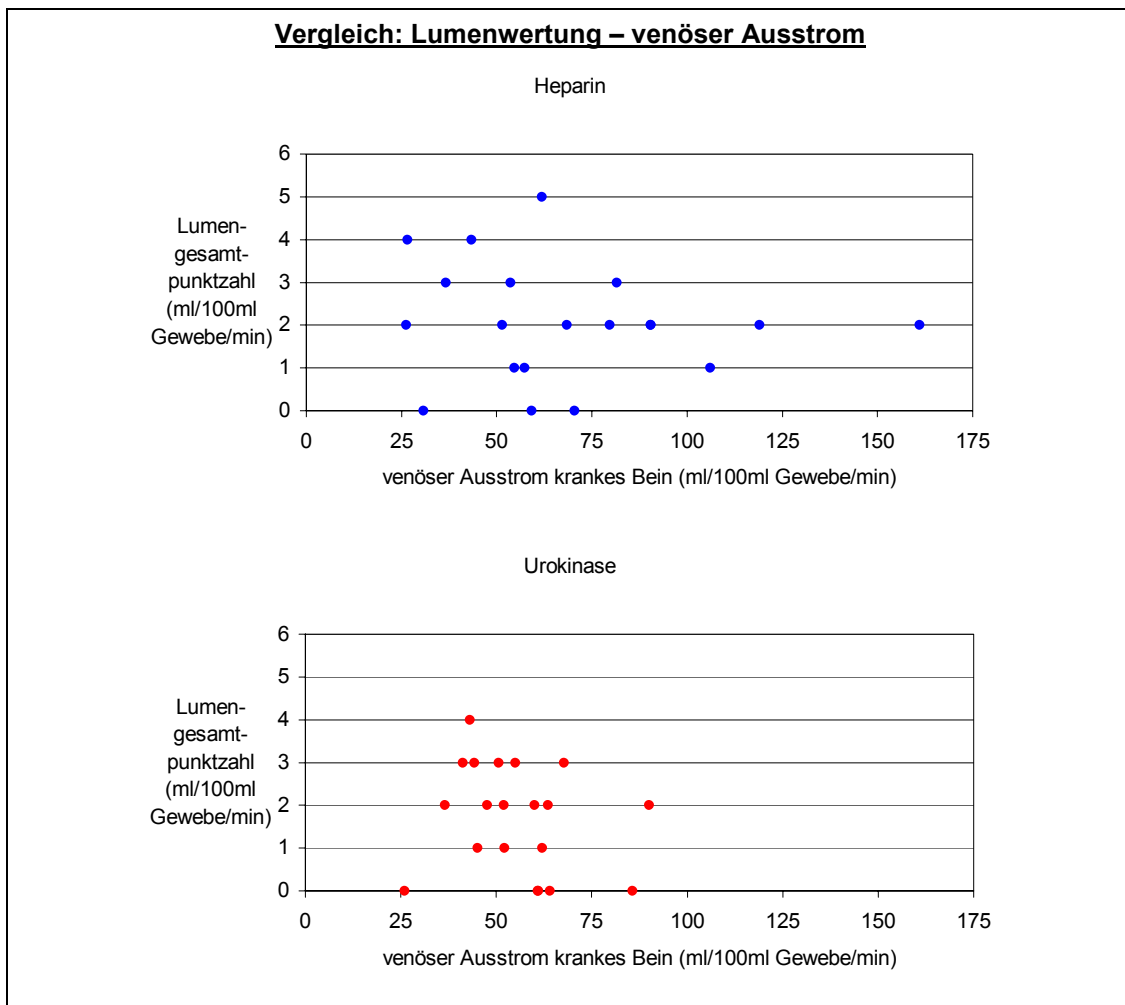


Abb. 3.3.3.7: Vergleich des mittels Venenverschußplethysmographie ermittelten venösen Ausstroms am erkrankten Bein mit der Lumenbewertung der Duplexsonographie. Bereich des physiologischen venösen Ausstroms: 35-100ml/100ml Gewebe/min

### 3.3.4 Untersuchung des klinischen Venenstatus

Wie in Kap. 2.2.2 erläutert, erfolgte zunächst eine Einteilung der Patienten gemäß ihrer Symptomatik in die angegebenen Stadien der chronisch venösen Insuffizienz. Wie Abb. 3.3.4.1 zeigt, wurde bei 9 Heparinpatienten am erkrankten Bein ein klinischer Normalbefund dia-

gnostiziert (versus 12 Urokinasepatienten), 5 Patienten hatten eine CVI im Stadium I (Urokinase 5 Patienten), 3 Patienten eine CVI im Stadium II (Urokinase 2 Patienten). Bei 3 Patienten dieser Gruppe wurde ein venöses Ulcus cruris (CVI im Stadium III) festgestellt (Urokinase 1 Patient). Höhergradige CVI - Stadien waren bei Patienten, die eine Urokinasetherapie erhalten hatten seltener.

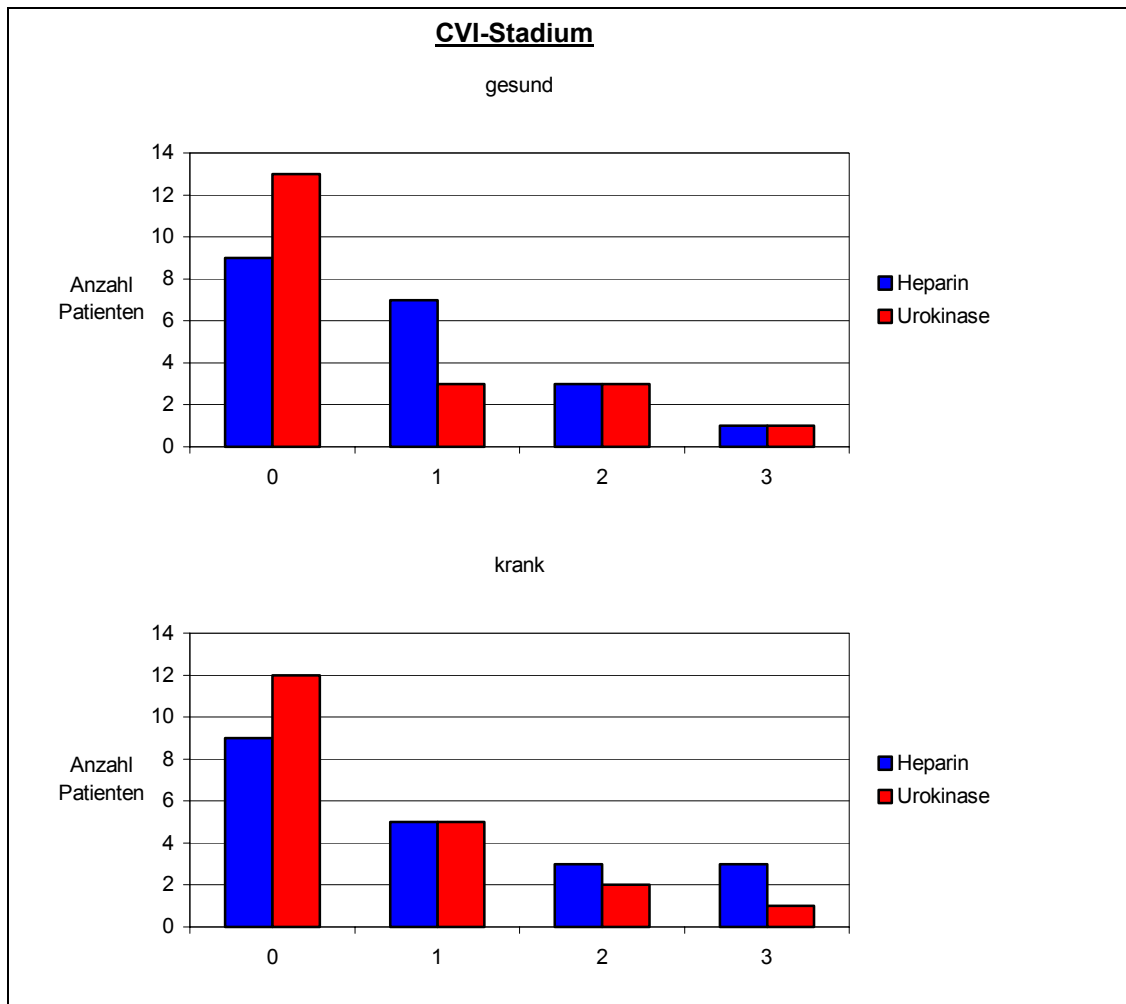


Abb. 3.3.4.1: Einteilung der klinischen Symptomatik in 4 Stadien der chronisch venösen Insuffizienz am gesunden und erkrankten Bein für beide Therapiegruppen: Stadium 0 – Besenreiservarikosis, keine Veränderung; Stadium 1 – geringe trophische Hautveränderungen wie isolierte Pigmentverschiebung, isoliertes Ödem, isolierte Umfangsvermehrung; Stadium 2 – ausgeprägte trophische Hautveränderungen wie Pigmentverschiebung und Ekzem und/ oder Ödem und Umfangsvermehrung; Stadium 3 – Ulcus) (nach Widmer et al. [132])

Patienten der Heparin-Gruppe wiesen am gesunden Bein ebenso häufig einen klinischen Normalbefund wie am erkrankten (45%) auf. An Stadium I der CVI litten 7 von 20 Patienten (35%), an einer CVI im Stadium II 3 von 20 Patienten (15%). Das venöse Ulcus cruris trat am gesunden Bein nur geringfügig seltener als am erkrankten Bein auf (5% versus 15%). In der Lysegruppe konnte bei 13 Patienten (65%) ein Normalbefund am gesunden Bein diagnostiziert werden, das Stadium I der chronisch venösen Insuffizienz wurde seltener als am erkrankten

Bein festgestellt (15%). Stadium III trat bei 3 Patienten (15%) auf, ein venöses Ulcus cruris war ebenso häufig wie am erkrankten Bein (5%).

Die Abb. 3.3.4.2 stellt die in der Nachuntersuchung festgestellte chronisch venöse Insuffizienz des erkrankten dem Befund am gesunden Bein gegenüber. Daraus wird ersichtlich, daß bei 13 Heparinpatienten (65%) und 18 Urokinasepatienten (90%) ein identischer venöser Status an beiden unteren Extremitäten erhoben wurde. Bei 2 Patienten der Heparingruppe (versus 1 Patient der Urokinasegruppe) fiel die Bewertung des gesunden Beines schlechter als die des erkrankten aus.

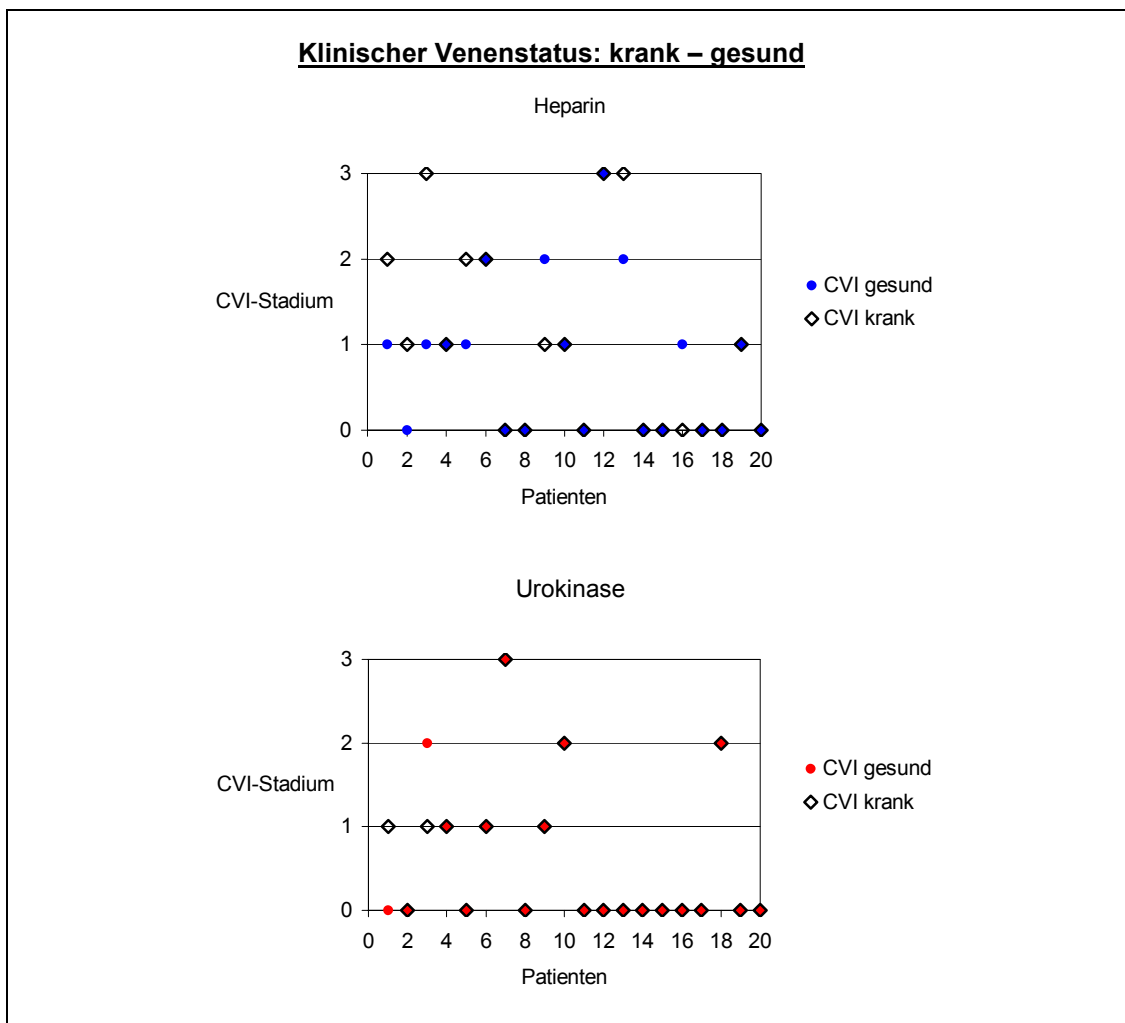


Abb. 3.3.4.2: Vergleich der Bewertung der chronisch venösen Insuffizienz am erkrankten und gesunden Bein für beide Therapiegruppen

Um das Ausmaß der venösen Dysfunktion numerisch darzustellen und dadurch einen Vergleich mit den durchgeführten apparativ-diagnostischen Verfahren zu ermöglichen, wurde das in Kap. 2.2.2 (Tab. 2.2.2.1) angegebene Bewertungsschema (Score venöser Dysfunktion) eingeführt. Die maximal erreichbare Punktzahl lag bei diesem Bewertungssystem bei 30 Punkten. In Abb. 3.3.4.3 ist der Score der venösen Dysfunktion (SvD) für die beiden Therapiegruppen jeweils für das erkrankte und das gesunde Bein dargestellt. In beiden Gruppen wiesen nur wenige



Patienten (Heparin 2; Urokinase 1) keinerlei Anzeichen einer venösen Dysfunktion am erkrankten Bein auf. Der Vergleich zwischen erkranktem und gesundem Bein zeigte, daß venöse Funktionsstörungen in hohem Maße auch am gesunden Bein zu finden waren, sie stellten sich jedoch am erkrankten Bein ausgeprägter dar (Werte unterhalb der Geraden).

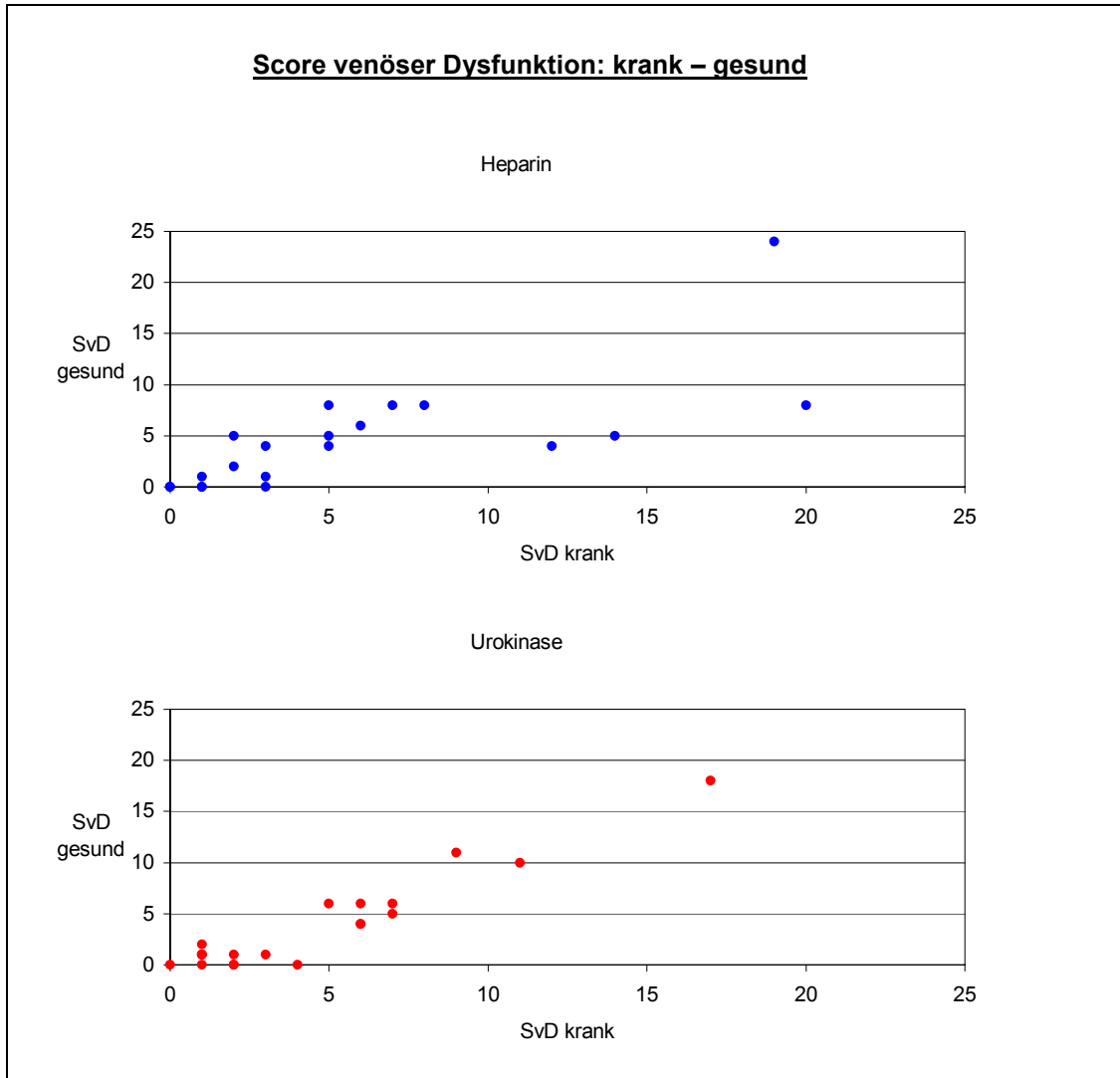


Abb. 3.3.4.3: Score venöser Dysfunktion zur Bewertung des klinischen Status (Ausmaß der venösen Dysfunktion an erkranktem und gesundem Bein). Werte auf der Geraden kennzeichnen einen identischen Venenstatus beider Extremitäten, Werte oberhalb bzw. unterhalb davon einen besseren bzw. schlechteren Befund des erkrankten Beines

Im Durchschnitt unterschied sich der SvD in der Heparin Gruppe mit 5,85 Punkten am erkrankten Bein nicht bedeutsam von dem der Urokinase Gruppe mit 4,6 Punkten ( $p = 0,45$ ). In beiden Gruppen war im Vergleich zur gesunden Gegenseite (Score Heparin 4,65 Punkte, Urokinase 3,85 Punkte) ein höherer Score der venösen Dysfunktion des erkrankten Beines nachweisbar, bei den Patienten der Urokinase Gruppe war die venöse Dysfunktion des erkrankten Beines signifikant stärker im Vergleich zur gesunden Gegenseite ( $p_{\text{Hep.}} = 0,207$ ;  $p_{\text{Uro.}} = 0,032$ ).

Abb. 3.3.4.4 stellt den durchschnittlichen SvD für beide Therapiegruppen dar.

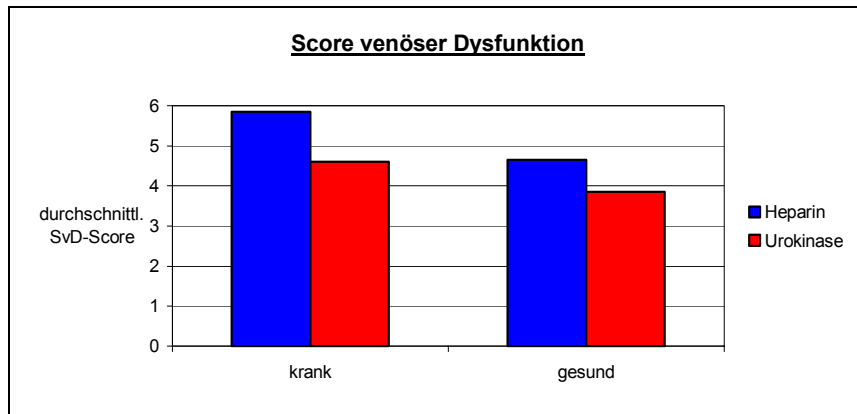


Abb. 3.3.4.4: Durchschnittlicher SvD aller Patienten beider Therapieformen mit Gegenüberstellung der erkrankten und gesunden Extremität

Die Abb. 3.3.4.5 zeigt die Gegenüberstellung von CVI-Stadium und Score venöser Dysfunktion für jeden Patienten. Hieraus wird ersichtlich, daß das CVI-Stadium jedes Patienten in direktem Zusammenhang mit dem ermittelten SVD steht, der verwendete Score war demnach hinreichend valide.

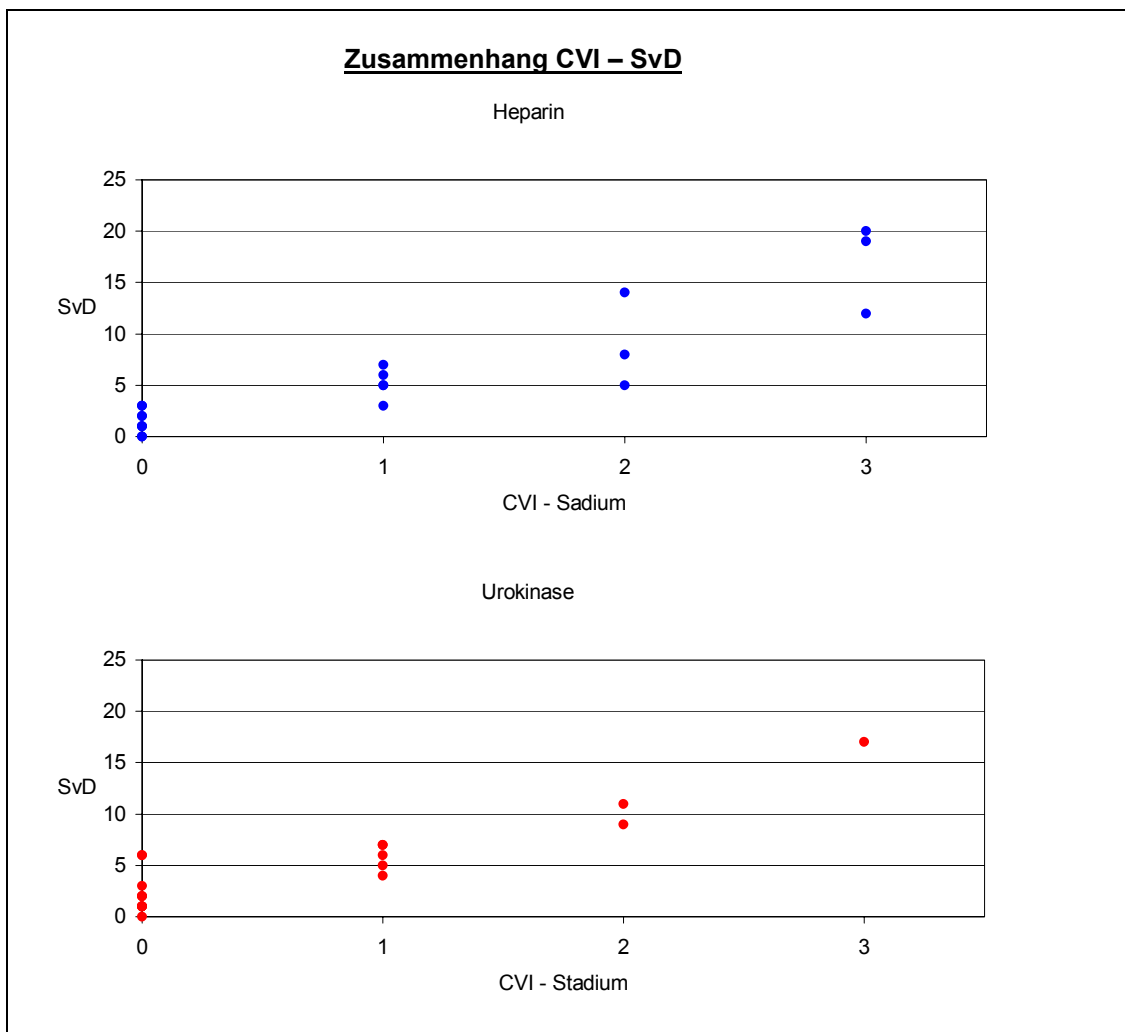


Abb. 3.3.4.5: Gegenüberstellung von CVI – Stadium und Score venöser Dysfunktion für jeden Patienten der beiden Therapiegruppen

### 3.3.5 Gegenüberstellung von klinischer und apparativ – diagnostischer Bewertung der venösen Dysfunktion

Der im Rahmen der Nachuntersuchung beurteilte klinische Venenstatus des erkrankten Beines wurde mit den zum gleichen Zeitpunkt gemessenen hämodynamischen Parametern verglichen. Zudem wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Phleboscoringverbesserung nach Therapieende und der Ausbildung einer venösen Dysfunktion nach dem Ablauf von Jahren bestand. Wie Abb. 3.3.5.1 zeigt, wiesen die Patienten der Heparin-Gruppe mit physiologischer venöser Kapazität (11 Patienten; 55%) bei der Untersuchung der venösen Dysfunktion einen geringgradig besseren klinischen Venenstatus gegenüber denen der Urokinasegruppe (7 Patienten; 35%) auf (durchschnittl. Score: Hep. 4,81; Uro. 6,71), signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht festgestellt ( $p = 0,494$ ).

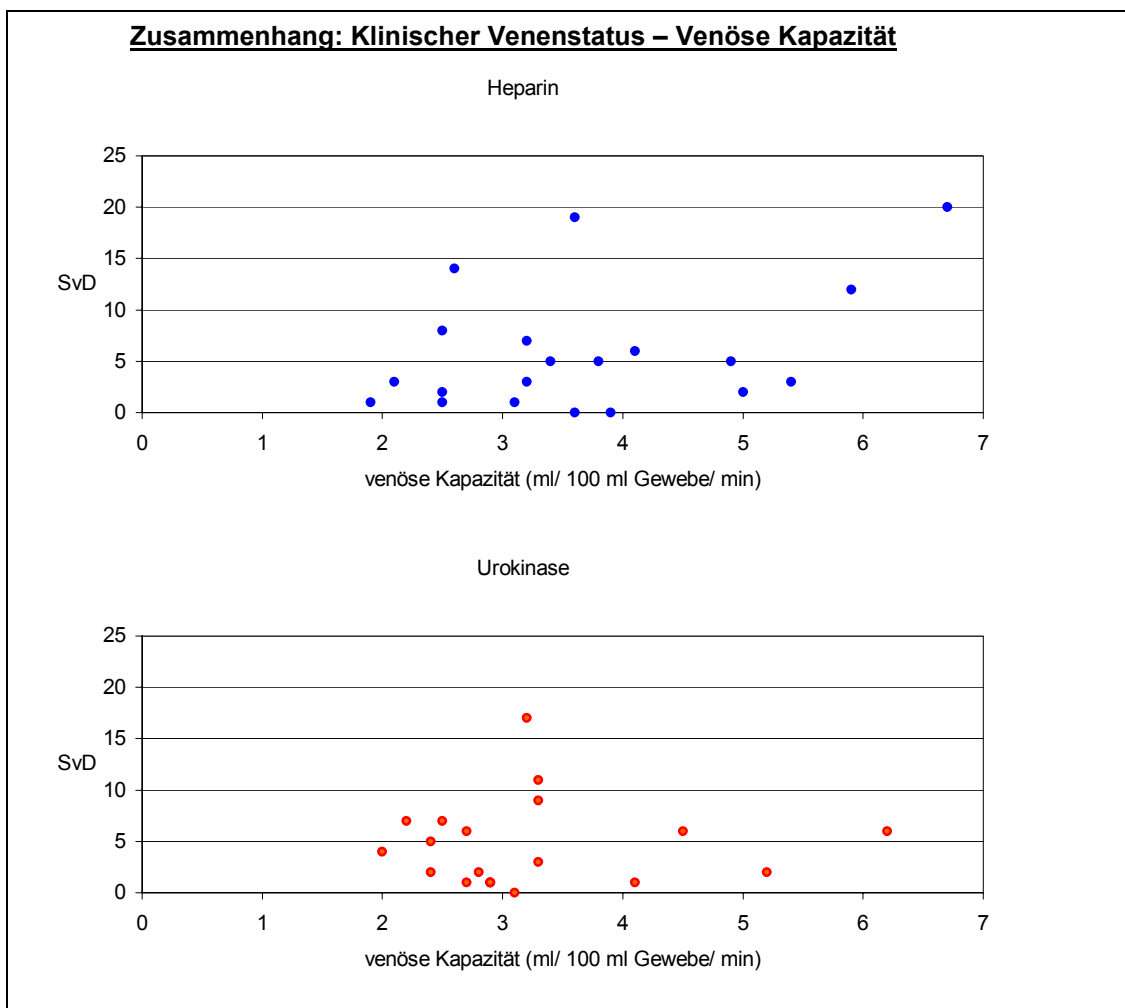


Abb. 3.3.5.1: Vergleich der klinischen Ausprägung der venösen Dysfunktion (SvD) mit der venösen Kapazität. Normbereich der venösen Kapazität: 3-5ml/100ml Gewebe/min

Jedoch wurde in der Heparin-Gruppe bei Patienten mit pathologischen (erhöhten/erniedrigten) Kapazitätswerten im Durchschnitt ein schlechterer klinischer Status diagnostiziert, als bei den Patienten, die eine Urokinaselysetherapie erhalten hatten.

Der plethysmographisch gemessene venöse Ausstrom (Kap. 3.3.3) wurde mit dem klinischen Status des erkrankten Beines in der Nachuntersuchung verglichen. In der Heparin-Gruppe wiesen 14 Patienten (versus 19 Patienten der Urokinasegruppe) physiologische Ausstromwerte (35-100ml/100ml Gewebe/min) auf. Ein Zusammenhang zwischen dem hämodynamischen Parameter und dem klinischen Befund bzgl. der venösen Dysfunktion war nicht erkennbar. Auch bei physiologischen Ausstromwerten wurde bei einzelnen Patienten beider Therapieformen ein hoher SvD erhoben (Abb. 3.3.5.2), erniedrigte Ausstromwerte korrelierten nicht mit einer ausgeprägteren klinisch venösen Funktionsstörung. Im Bereich physiologischer Ausstromwerte war kein bedeutsam besserer Venenstatus zugunsten einer der beiden Therapieformen zu verzeichnen ( $p = 0,986$ ).

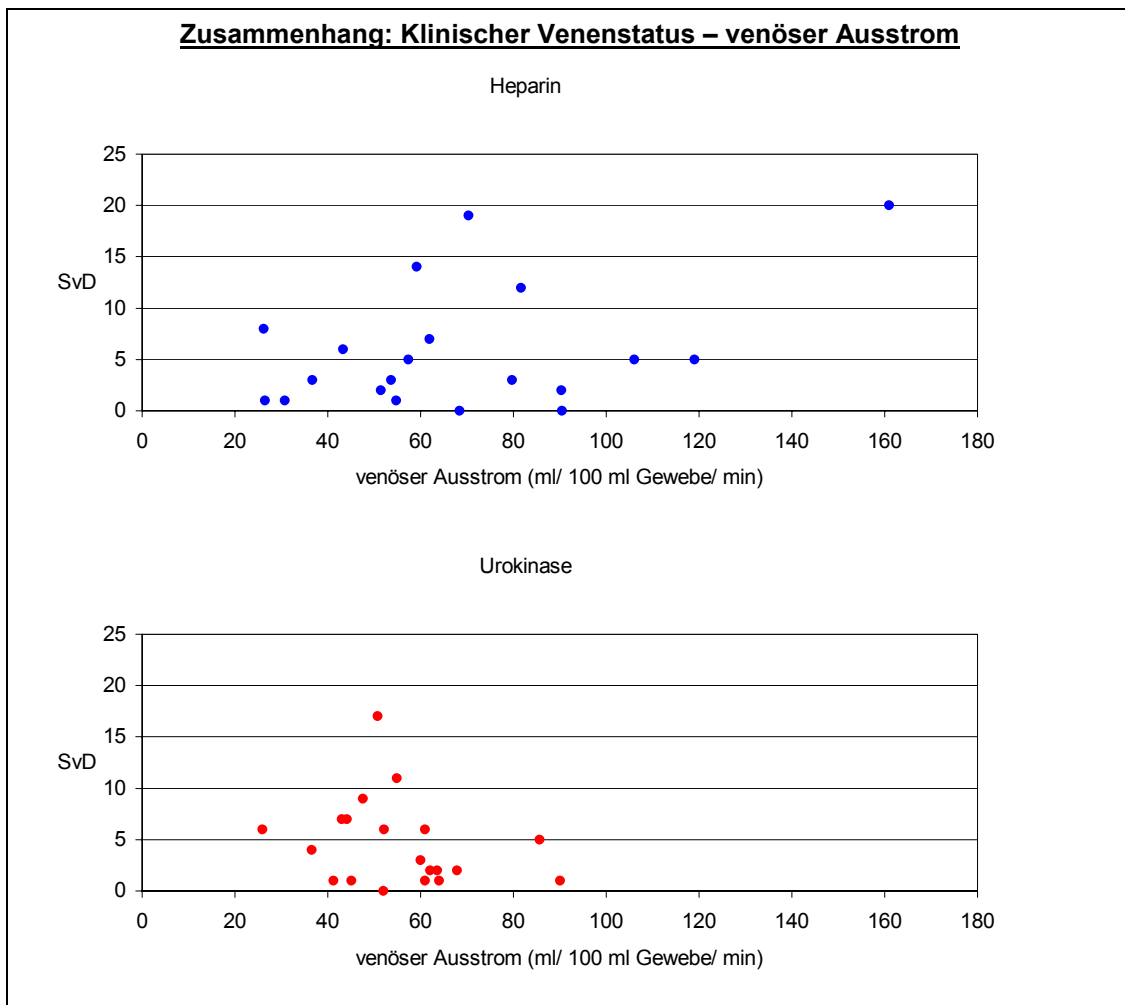


Abb. 3.3.5.2: Vergleich der klinischen Ausprägung der venösen Dysfunktion (SvD) mit dem venösen Ausstrom. Normbereich des venösen Ausstroms: 35-100ml/100ml Gewebe/min

Der phlebographisch dokumentierte Erfolg der therapeutischen Intervention zum Zeitpunkt der akuten Phlebothrombose wurde der klinischen Ausprägung der venösen Dysfunktion zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gegenübergestellt. Dabei wurde für jeden Patienten die prozentuale Phleboscoringverbesserung errechnet. Wie in Abb. 3.3.5.3 demonstriert, konnten in beiden Therapiegruppen Patienten gefunden werden, bei denen die jeweilige Therapieform keine

Änderung des Ausgangsbefundes zur Folge hatte, in der Urokinasegruppe trat in 2 Fällen sogar eine Befundprogredienz unter der Therapie auf.

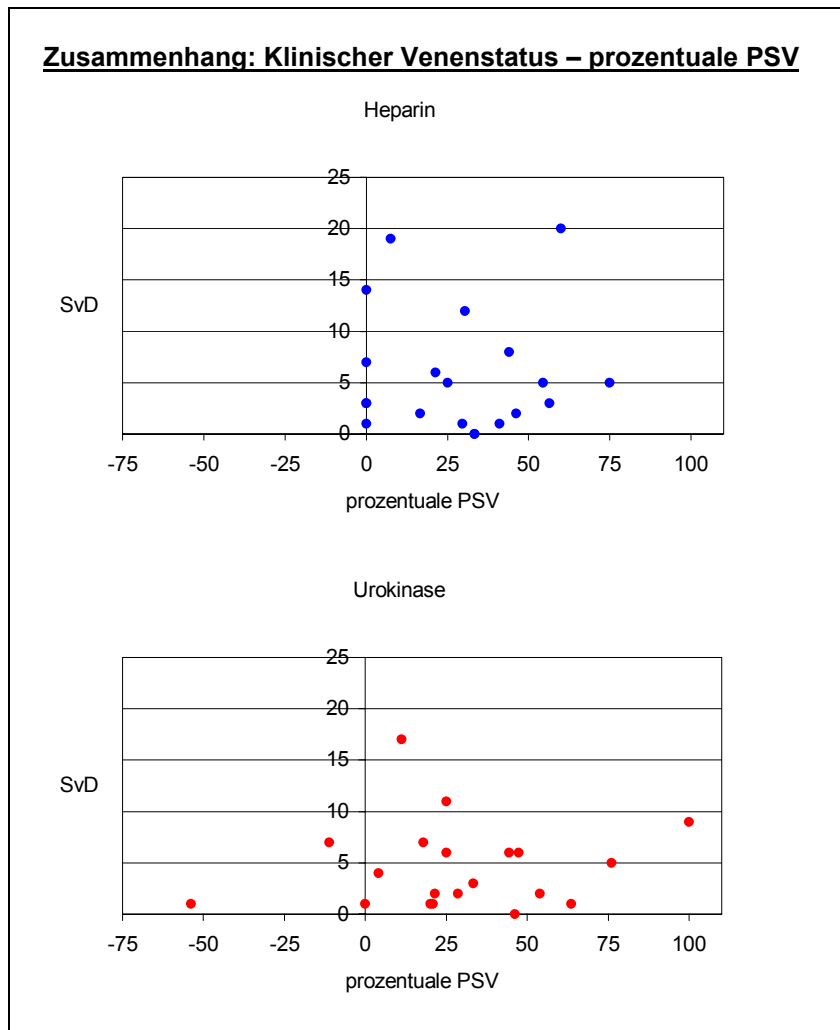


Abb.3.3.5.3: Vergleich der Ausprägung klinischer Symptome (CVI im Stadium 0-III) mit der prozentualen Phleboscoringverbesserung (PSV) nach Ende der Akuttherapie

Eine direkter Zusammenhang zwischen prozentualer Phleboscoringverbesserung und klinischer Ausprägung einer venösen Dysfunktion war nicht festzustellen, auch bei Rekanalisation >50% und vollständiger Wiederöffnung nach Therapieende war langfristig in beiden Studiengruppen eine venöse Dysfunktion nachweisbar. Der durchschnittliche klinische Score unterschied sich zwischen Patienten der beiden Gruppen ohne Phleboscoringverbesserung nicht bedeutsam ( $p = 0,463$ ), er lag bei den Patienten der Heparin-Gruppe bei 5,6 Punkten, bei denen der Urokinase-Gruppe bei 3,0 Punkten. Dennoch zeigte sich in beiden Studiengruppen der Trend, daß sich bei zunehmendem Erfolg der Akuttherapie langfristig in geringerem Maße klinische Zeichen einer venösen Dysfunktion ausbildeten. Die prozentuale Phleboscoringverbesserung ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,0994$ ) zwischen den Studiengruppen, jedoch wies nur 1 Patient der Urokinasegruppe eine Vollständige Rekanalisation auf. Vergleicht man den Grad der venösen Dysfunktion mit dem phlebographischen Venenbefund nach Therapieende, fällt auf, daß nach der Heparintherapie bei allen Thromboselokalisationen im Durchschnitt ein

schlechterer klinischer Status bestand. Bei 4-Etagen-Thrombosen wurde in der Nachuntersuchung kein klinischer Normalbefund registriert, am häufigsten war dieser bei einer über 2 Etagen reichenden Restthrombose (3 von 20 Patienten) zu sehen (Abb. 3.3.5.4). Die Stadien I und II der CVI wurden mit Ausnahme der 2-Etagen-Thrombose über den restlichen Etagen gleich häufig beobachtet (je 1 Patient). Das venöse Ulcus cruris trat ebenso oft bei 1- wie bei 2- und 3-Etagen-Thrombosen in Erscheinung. Bei den Patienten der Lysegruppe dominierte der klinische Normalbefund, auch bei 2- (5 von 20 Patienten) und 3-Etagen-Thrombosen (4 von 20 Patienten). Ein venöses Ulcus cruris wurde nur bei einer 3-Etagenthrombose gefunden, jedoch zeigte auch der Patient mit radiologisch vollständiger Rekanalisation deutliche Hautveränderungen im Sinne einer CVI im Stadium II.

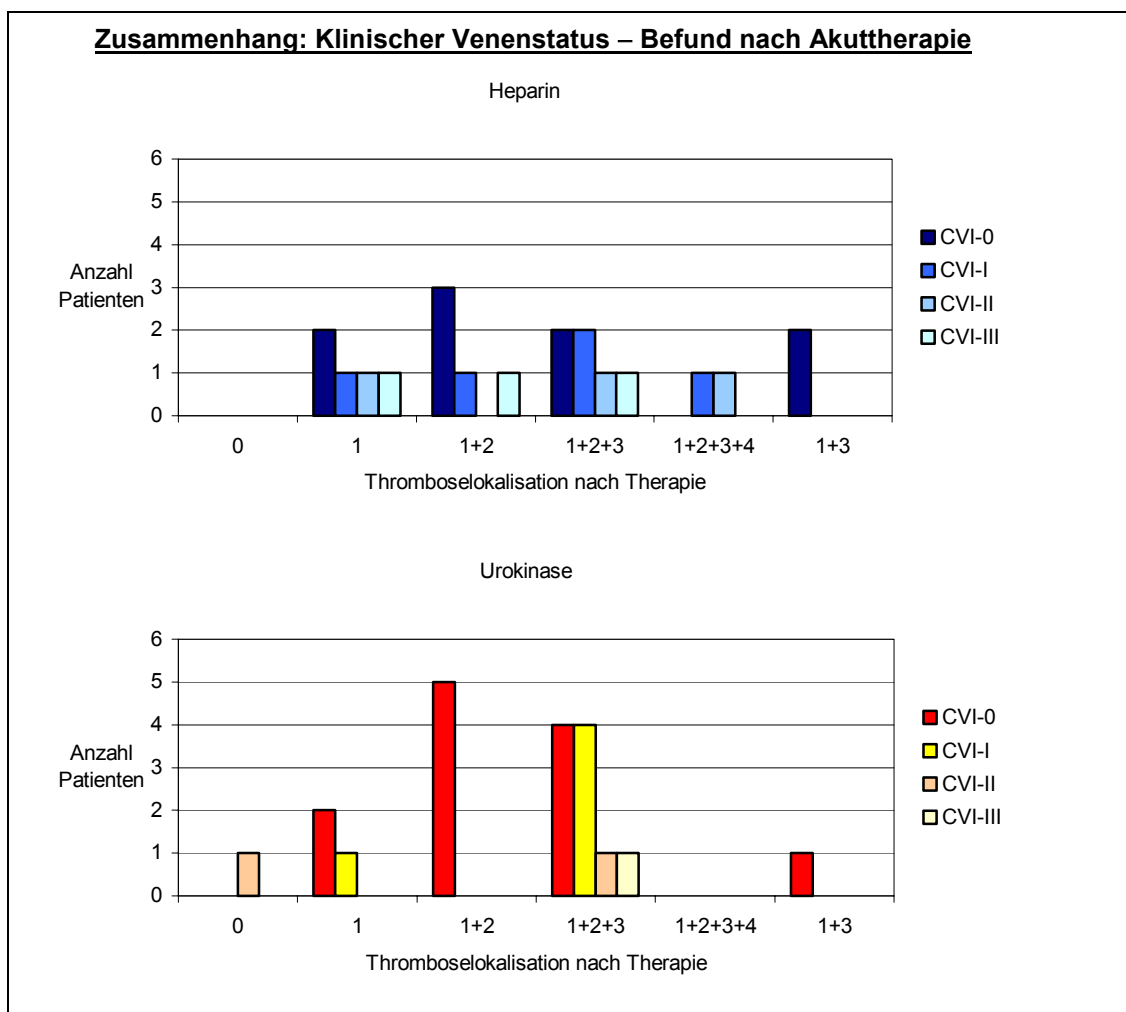


Abb. 3.3.5.4: Vergleich der chronisch venösen Insuffizienz (Stadium 0-III) mit der Thromboselokalisation nach Therapie für beide Therapiegruppen. Betroffene Venenetagen: Unterschenkel (1), V.poplitea (2), V.fem.com./sup. (3), V.iliaca ext. (4)

Ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen der Restthrombose nach Therapie und der Entwicklung einer chronisch venösen Insuffizienz konnte nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Refluxdiagnostik mittels farbcodierter Duplexsonographie wurden der Bewertung des venösen Status gegenübergestellt. Dabei war festzustellen, daß bei Patienten

der HeparinGruppe kein iliacaler Reflux diagnostiziert wurde (Abb. 3.3.5.5). Bei je 3 Patienten (15%) mit klinisch unauffälligem Venenbefund konnte ein poplitealer bzw. ein kombinierter Reflux (V.poplitea und V.iliaca) nachgewiesen werden, ebenso viele Patienten (15%) hatten bei physiologischem äußerem Status keinen duplexsonographischen Reflux. Bei Patienten mit einer CVI im Stadium II und III fiel ein poplitealer Reflux bei je 2 Patienten (10%) auf, jedoch war auch bei derartigen höhergradigen Veränderungen des äußeren Befundes bei 2 Patienten (je 5% bei Stadium II und III) ein physiologischer Klappenschluß ohne Reflux registriert worden. Ein Reflux über 2 Klappenregionen wiesen 4 Patienten (20%) auf, sie hatten klinisch einen Normalbefund (15%) bzw. leichtgradige Hautveränderungen (5%). In der Lysegruppe wurde bei 8 Patienten (40%) ein poplitealer Reflux nachgewiesen, 30% davon hatten bei der klinischen Untersuchung jedoch einen Normalbefund. Höhergradige CVI-Stadien (II und III) korrelierten nicht eindeutig mit dem Auftreten eines Reflux (Abb. 3.3.5.5.2). In beiden Studiengruppen wurde bei Patienten mit klinisch unauffälligem venösen Status (Heparin 6 von 9 Patienten, Urokinase 9 von 12 Patienten) häufiger ein isolierter (2) oder kombinierter Reflux (2+4) als ein Strömungsstop unter Valsalva festgestellt.

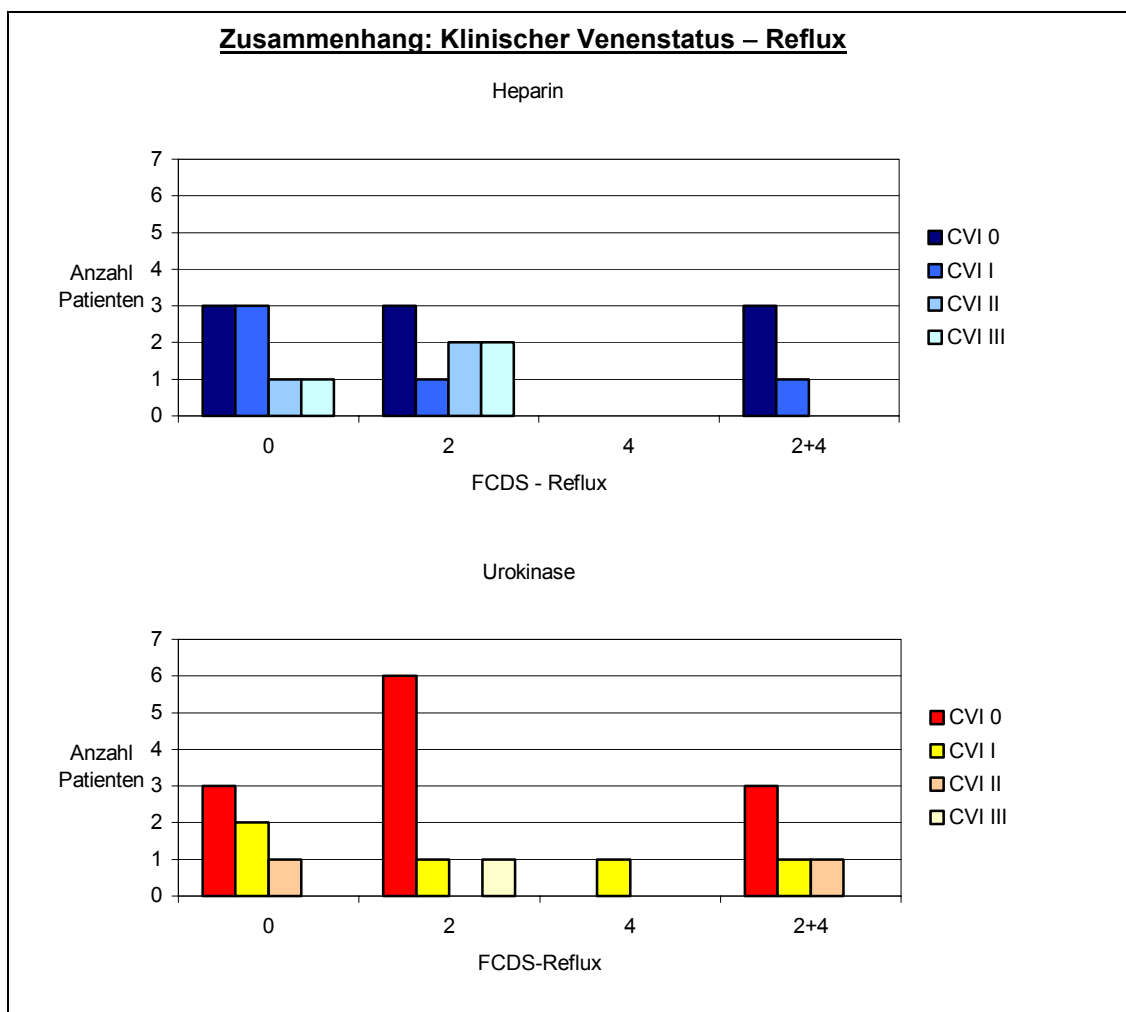


Abb.3.3.5.5: Vergleich der Ausprägung klinischer Symptome (CVI im Stadium 0-III) mit dem Nachweis eines Reflux: 0 = kein Reflux; 2 = Reflux in die V.poplitea; 4 = Reflux in die V.fem.com./sup.; 2+4 = Reflux in die V.poplitea und in die V.fem.com./sup.

### 3.3.6 Analyse der Untersuchungsergebnisse der beiden Studiengruppen im Zusammenhang mit Einzelfaktoren

#### Beschwerdebild der Patienten

In beiden Therapiegruppen gaben je 12 Patienten (60%) subjektive Beschwerden (Schwellneigung, Spannungsschmerz und Juckreiz) an. Wie in Abb. 3.3.6.1 dargestellt, ergab die klinische Untersuchung bei Patienten der Heparingruppe mit Beschwerden einen schlechteren klinischen Venenstatus im Vergleich zu solchen ohne Beschwerden. Jedoch gab es mehr Patienten, die trotz Beschwerden einen klinischen Normalbefund aufwiesen (41,6%), als es bei Patienten ohne Beschwerden (37,5%) der Fall war (Abb. 3.3.6.1). In der Urokinasegruppe entsprach das Beschwerdebild eher dem klinisch-venösen Befund, 58,3% von ihnen, die über Beschwerden klagten, hatten einen physiologischen Venenstatus gegenüber 62,5% der asymptomatischen Patienten. In beiden Gruppen waren Patienten mit höhergradiger venöser Insuffizienz nicht beschwerdefrei. Der klinisch venöse Befund unterschied sich bei symptomatischen ( $p = 0,139$ ) und beschwerdefreien Patienten ( $p = 0,533$ ) nicht bedeutsam, auch zwischen beiden Therapiegruppen ergab sich bei der Symptomatik einer chronisch venösen Insuffizienz kein signifikante Differenz.

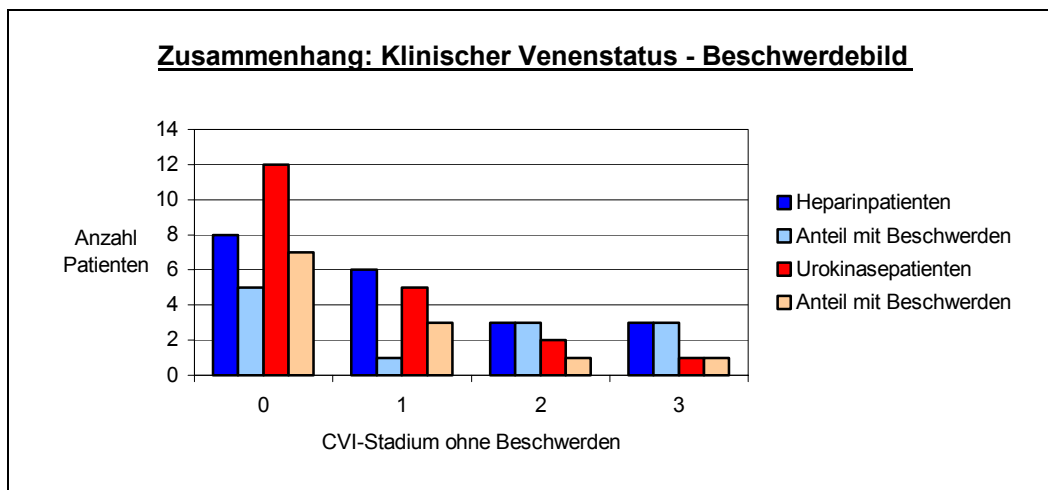


Abb. 3.3.6.1: Vergleich der Stadien der chronisch venösen Insuffizienz (0-3) mit dem Beschwerdebild der Patienten beider Therapiegruppen

Die im Score der venösen Dysfunktion (Abb. 3.3.6.2) addierten Befunde aller Parameter der klinischen Untersuchung ergab bei Patienten, die eine Heparintherapie erhalten hatten und über Beschwerden klagten im Mittel 7,2 Punkte, bei asymptomatischen Patienten 3,875 Punkte. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,092$ ). In der Urokinasegruppe erzielten beschwerdefreie Patienten durchschnittlich 4,75 Punkte im Vergleich zu symptomatischen Patienten mit 4,5 Punkten ( $p = 0,632$ ). Auch die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen waren nicht bedeutsam ( $p_{\text{mit Beschwerden}} = 0,311$ ;  $p_{\text{ohne Beschwerden}} = 0,511$ ).



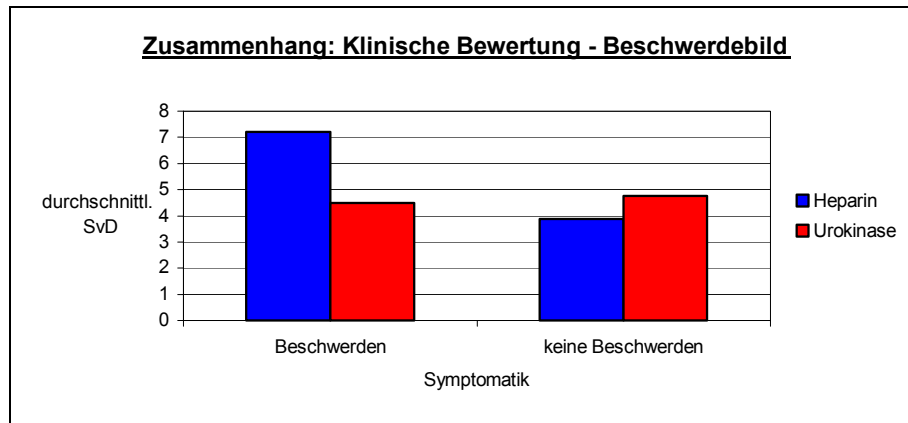


Abb. 3.3.6.2: Vergleich des durchschnittlichen Score venöser Dysfunktion (SvD) mit dem Beschwerdebild der Patienten beider Studiengruppen

Alle Patienten beider Studiengruppen, die in der Nachuntersuchung über Beschwerden klagten, hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen durchschnittlich höheren Phleboscoring (nach Marder) als solche ohne Beschwerden. In der Heparin-Gruppe lag er bei 20,2 Punkten (bei Beschwerdefreiheit 20,12 Punkte), asymptotische Urokinasepatienten wiesen einen mittleren Score von 18,87 Punkten versus 25,75 bei Beschwerden auf (Abb. 3.3.6.3). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

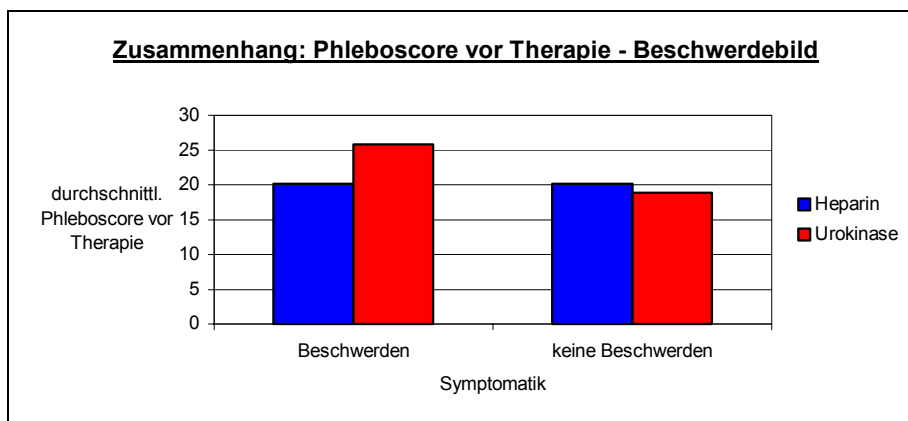


Abb. 3.3.6.3: Vergleich des durchschnittlichen Phleboscoring (nach Marder [67]) vor Therapie mit dem Beschwerdebild der Patienten beider Studiengruppen

Nach Abschluß der Akutbehandlung war bei symptomatischen Patienten der Heparin-Gruppe ein gering niedriger Phleboscoring (14,75 Punkte) errechnet worden als bei beschwerdefreien (15,75 Punkte). Nach der Lysetherapie wiesen Patienten mit Beschwerden einen signifikant höheren Phleboscoring (20,42) gegenüber asymptotischen Patienten (10,87) auf ( $p = 0,004$ ). Abb. 3.3.6.4 stellt diesen Zusammenhang dar.

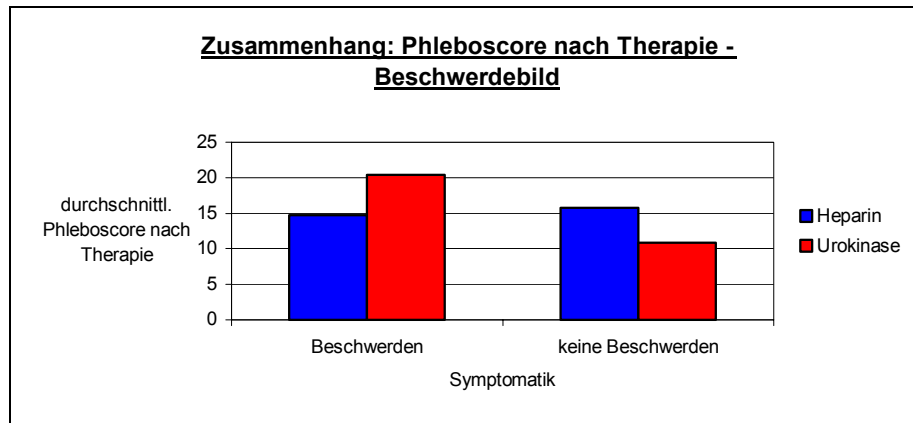


Abb. 3.3.6.4: Vergleich des durchschnittlichen Phleboscree (nach Marder [67]) nach Therapie mit dem Beschwerdebild der Patienten beider Studiengruppen

Wie Abb. 3.3.6.5 zeigt, stand die langfristige Entwicklung von Beschwerden nach der Phlebotrombose bei Patienten der HeparinGruppe nicht mit der ursprünglichen Thromboseausdehnung in Zusammenhang. Sie entstanden sowohl bei 2-,3- und 4-Etagenthrombosen, aber auch bei Thrombosen mit spezieller Lokalisation.

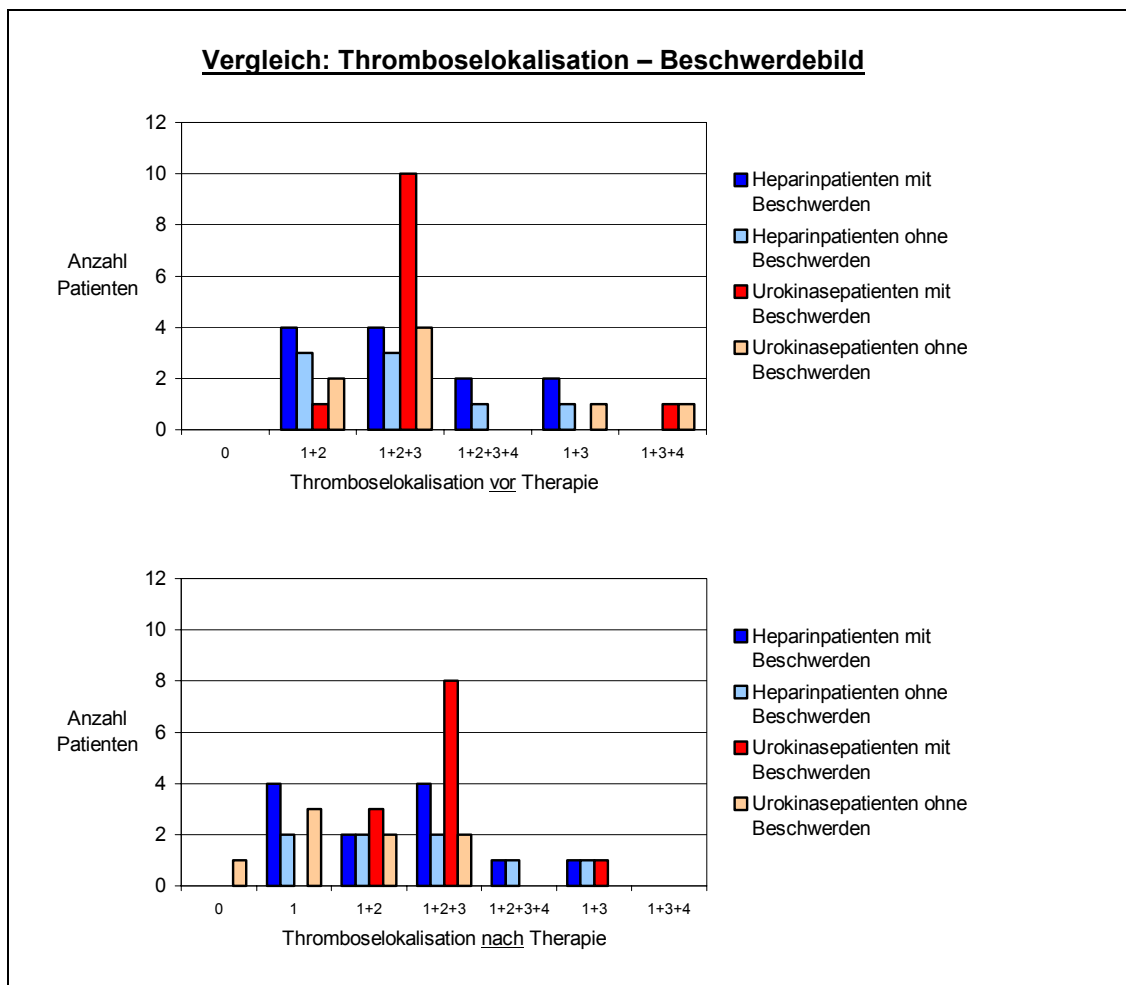


Abb. 3.3.6.5: Vergleich der Thromboselokalisation vor und nach Therapie mit dem Beschwerdebild der Patienten beider Therapiegruppen

Bei Patienten der Lysegruppe war die 3-Etagenthrombose die häufigste Thromboseausdehnung, 10 von 14 Patienten (71,4%) mit dieser Thromboselokalisation litten unter Beschwerden. Im Vergleich dazu gaben 4 von 7 Patienten der HeparinGruppe (57,1%) Beschwerden an. Dies galt auch für die nach Therapieende bestimmte Lokalisation der Restthrombose im Venensystem.

Bei 6 von 12 Patienten der HeparinGruppe (50%) und 8 von 12 Patienten der Lysegruppe (66,6%) mit Beschwerden wurde in der Duplexsonographie ein poplitealer Reflux nachgewiesen, dieser zeigte sich bei 5 von 8 asymptomatischen Heparinpatienten (62,5%) häufiger, bei 5 von 8 Urokinasepatienten (62,5%) geringfügig seltener. Abb. 3.3.6.6 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen poplitealem Reflux und Beschwerdebild der Patienten. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen den Therapiegruppen nicht.

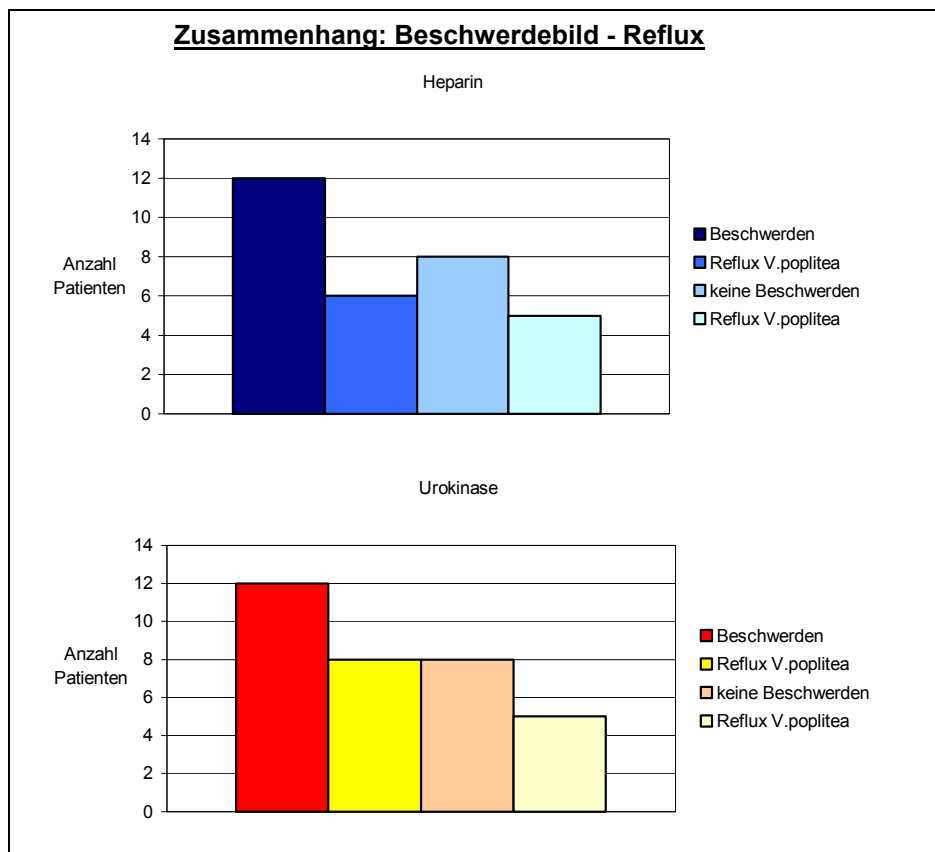


Abb. 3.3.6.6: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens eines poplitealen Reflux mit dem Beschwerdebild der Patienten beider Gruppen

### Kompressionstherapie

Allen Studienpatienten beider Therapiegruppen wurde eine dauerhafte Kompressionsbehandlung am erkrankten Bein empfohlen. 9 Patienten (45%), die eine Heparintherapie erhalten hatten, führten sie regelmäßig durch. In der Urokinasegruppe trugen 7 Patienten (35%) regelmäßig Kompressionsstrümpfe. Die Beurteilung des klinischen Status ergab, daß Heparinpatienten, die die Kompression durchführten, am häufigsten einen Normalbefund in der klinischen Untersuchung aufwiesen (Abb. 3.3.6.7), es waren 6 von 9 Patienten (66,6%). Die CVI-Stadien I-III wurden in abnehmender Häufigkeit festgestellt. Bei Patienten der Lysegruppe wurden bei durchgeführter Kompression alle 3 CVI-Stadien beobachtet, wobei eine CVI im Stadium II und III ausschließlich unter Kompressionstherapie zu sehen waren, ein klinischer Normalbefund (2 von 7 Patienten; 28,6%) war seltener als bei Patienten, die keine regelmäßige Kompression durchgeführt hatten. 38,1% der Patienten mit einer CVI im Stadium 0 trugen Kompressionsstrümpfe, 40% der Patienten mit einer CVI im Stadium I und 60% der Patienten mit Stadium II. Alle Patienten der Heparingruppe, die an einem Stadium III der chronisch venösen Insuffizienz litten (3 Patienten; 15%) hatten keine Kompression durchgeführt, der Patient der Lysegruppe, bei dem ein venöses Ulcus cruris diagnostiziert wurde, trug Kompressionsstrümpfe, der Anteil der Patienten mit Kompression bei einer CVI im Stadium III lag demnach bei 25%. Weder bei den Patienten, die eine Kompression durchführten noch bei denen, die keine Kompressionsstrümpfe trugen, bestand ein bedeutsamer Unterschied bzgl. des Schweregrades der chronisch venösen Insuffizienz ( $p_{\text{mit Kompression}} = 0,800$  bzw.  $p_{\text{ohne Kompression}} = 0,969$ ).

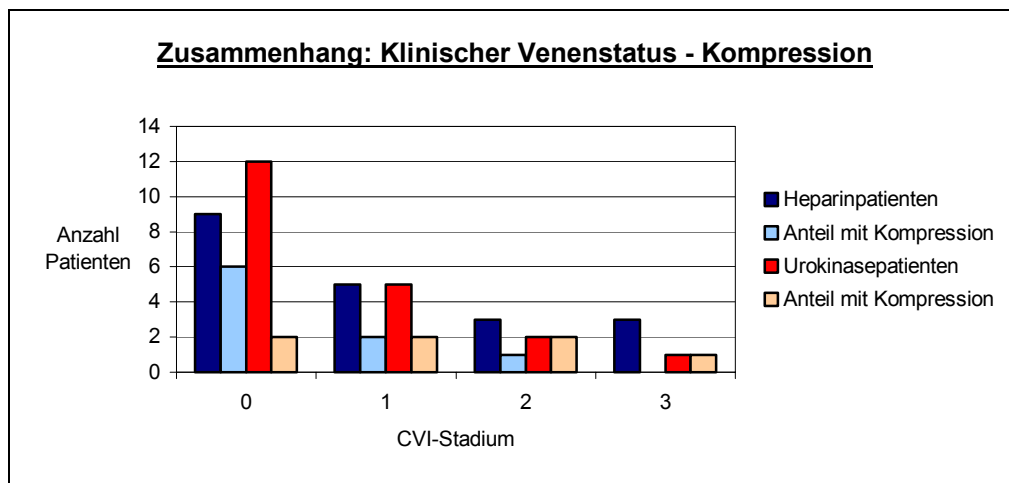


Abb. 3.3.6.7: Vergleich der Stadien der chronisch venösen Insuffizienz mit der durchgeführten Kompressionstherapie bei Patienten beider Therapiegruppen

In der Heparingruppe hatten diejenigen Patienten, die eine konsequente Kompressionsbehandlung bis zur Nachuntersuchung betrieben hatten, mit durchschnittlich 3,22 Punkten den niedrigsten Score venöser Dysfunktion (Abb. 3.3.6.8), ohne dauerhafte Kompression lag der Score im Mittel bei 8,0 Punkten. Damit war der venöse Status ohne Kompressionstherapie signifikant schlechter als nach erfolgter Kompression ( $p = 0,046$ ). In der Urokinasegruppe zeigte

sich ein umgedrehter Sachverhalt. Hier war die venöse Insuffizienz (Score 8,14) signifikant stärker bei denjenigen Patienten ausgeprägt, die eine regelmäßige Kompression durchgeführt hatten, ohne Kompressionsbehandlung lag der Score bei 3,0 Punkten ( $p = 0,036$ ). Heparinpatienten wiesen im Vergleich zur Urokinasegruppe unter regelmäßiger Kompression einen deutlich besseren venösen Status auf, der Unterschied verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau ( $p = 0,056$ ). Ohne Kompression wurde bei den Urokinasepatienten im Vergleich zur Heparingruppe eine statistisch bedeutsam geringere venöse Dysfunktion festgestellt ( $p = 0,010$ ).

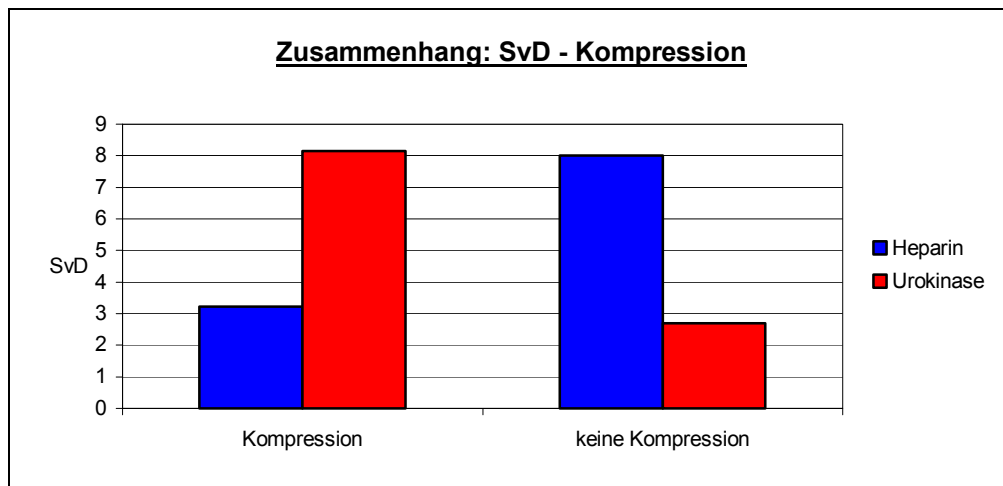


Abbildung 3.3.6.8: Vergleich des durchschnittlichen Score venöser Dysfunktion (SvD) mit der durchgeführten Kompressionstherapie für beide Therapiegruppen

Alle Patienten beider Studiengruppen, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch eine Kompressionstherapie durchführten, hatten bei Diagnosestellung einen nicht signifikant höheren durchschnittlichen Phleboscoring (nach Marder) als solche ohne Kompression. In der Heparingruppe lag er bei 24 Punkten (ohne Kompression bei 17,18 Punkten;  $p = 0,086$ ), Urokinasepatienten, die Kompressionsstrümpfe trugen, wiesen einen mittleren Score von 25 Punkten versus 22,15 Punkten ( $p = 0,394$ ) ohne Kompression auf (Abb. 3.3.6.9).

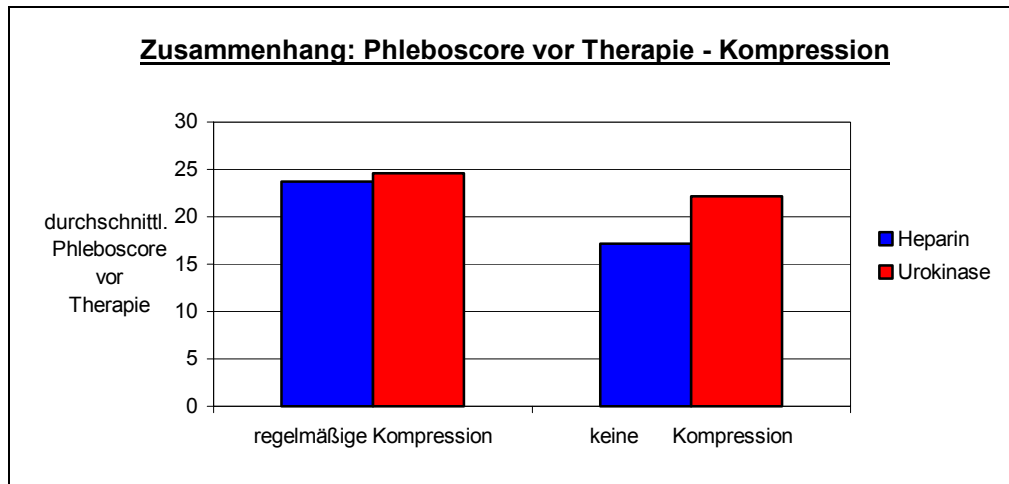


Abb. 3.3.6.10: Vergleich des durchschnittlichen Phleboscoring (nach Marder [67]) vor Therapie mit der durchgeführten Kompressionstherapie bei Patienten beider Studiengruppen

Nach Abschluß der Akutbehandlung war bei Patienten der HeparinGruppe, die eine regelmäßige Kompression betrieben, mit 20,11 Punkten ein höherer durchschnittlicher Phleboscoring errechnet worden als bei Patienten, die keine physikalische Anschlußbehandlung durchführten (11,09 Punkte). Der Unterschied war signifikant ( $p = 0,031$ ). Bei den Patienten der LyseGruppe hatte sich der Phleboscoring nach Therapie bei Patienten mit (17,71 Punkte) bzw. ohne Kompression (17,46 Punkte) nicht wesentlich unterschieden ( $p = 0,649$ ). Abb. 3.3.6.10 zeigt den Zusammenhang zwischen Phleboscoring nach Therapie und physikalischer Nachbehandlung. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht festgestellt.

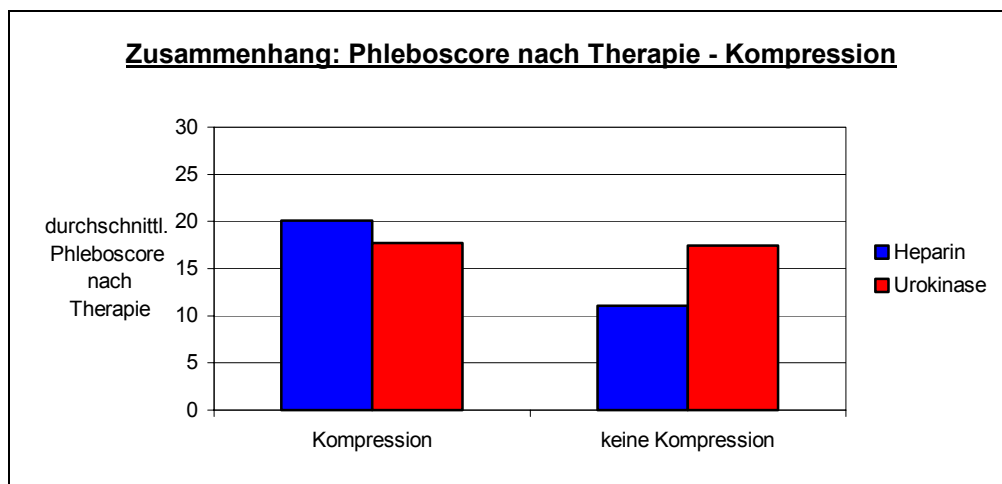


Abb. 3.3.6.10: Vergleich des durchschnittlichen Phleboscoring (nach Marder [67]) nach Therapie mit der durchgeführten Kompressionstherapie bei Patienten beider Studiengruppe

Wie Abb. 3.3.6.11 zeigt, war die Kompressionstherapie vor allem von denjenigen Patienten beider Studiengruppen regelmäßig betrieben worden, die ursprünglich an einer 3-Etagen-thrombose erkrankt waren. In der HeparinGruppe waren dies 3 von 7, in der LyseGruppe 6 von 14 Patienten, also jeweils 42,8% der Patienten. Alle drei Heparinpatienten mit einer 4-Etagen-thrombose führten eine regelmäßige Kompression durch. Auch nach Behandlungsende wurde

bei 3 von 9 Heparinpatienten (33,3%) und 5 von 7 Lysepatienten (71,4%) eine verbliebene 3-Etagenthrombose diagnostiziert.

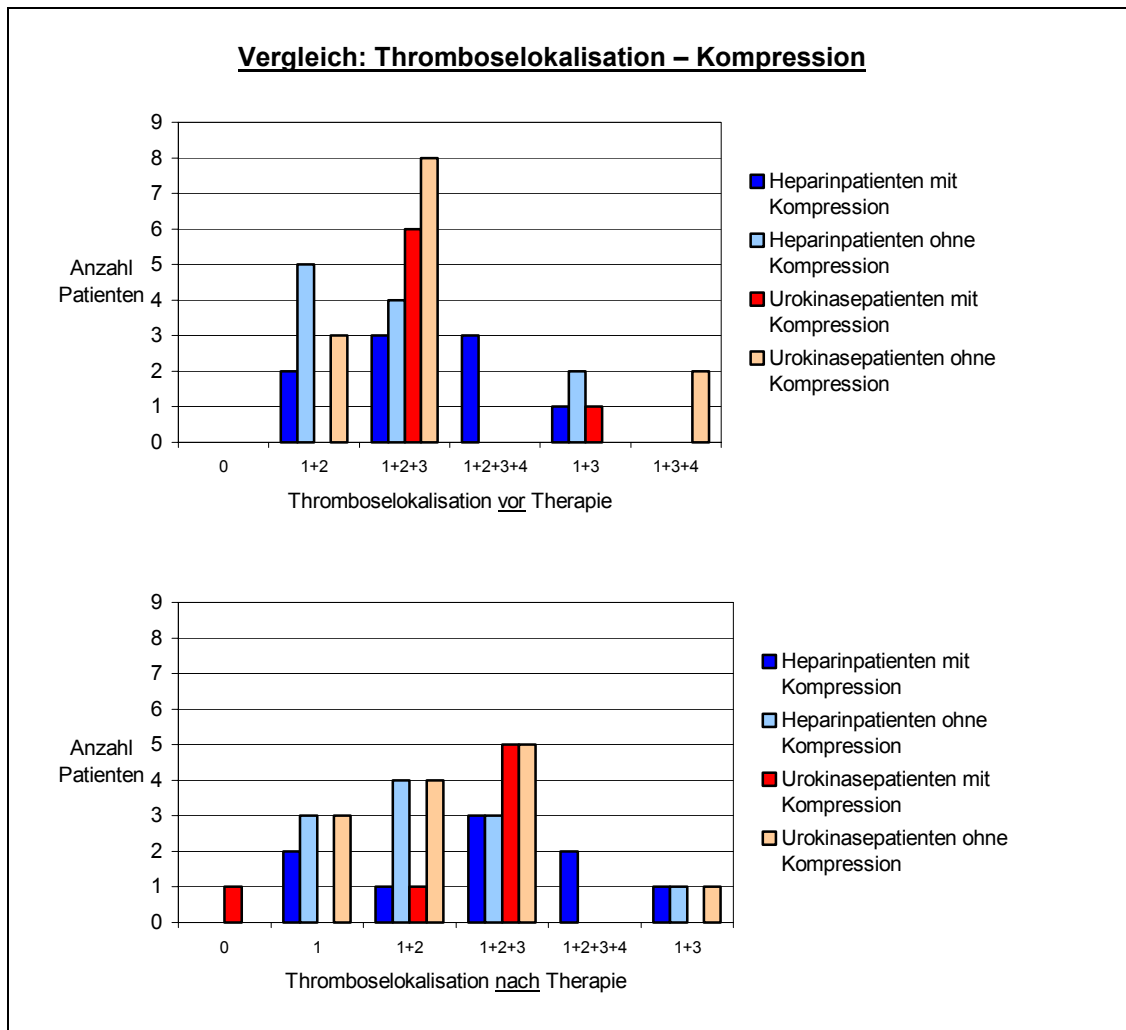


Abb. 3.3.6.11: Vergleich der Thromboselokalisation vor und nach Therapie mit der durchgeführten Kompressionstherapie bei Patienten beider Studiengruppen

Bei 4 von 9 Patienten der Heparingruppe (44,4%) und 4 von 7 Patienten der Lysegruppe (57,1%), die eine Kompression durchgeführt hatten, wurde in der Duplexsonographie ein poplitealer Reflux nachgewiesen, dieser zeigte sich bei 7 von 11 Heparinpatienten (63,6%) und bei 9 von 13 Urokinasepatienten (69,2%) häufiger. Abb. 3.3.6.12 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen poplitealem Reflux und Kompressionstherapie der Patienten. Ein Reflux war demnach in beiden Therapiegruppen häufiger bei Patienten nachweisbar, die keine Kompressionstherapie durchgeführt hatten.

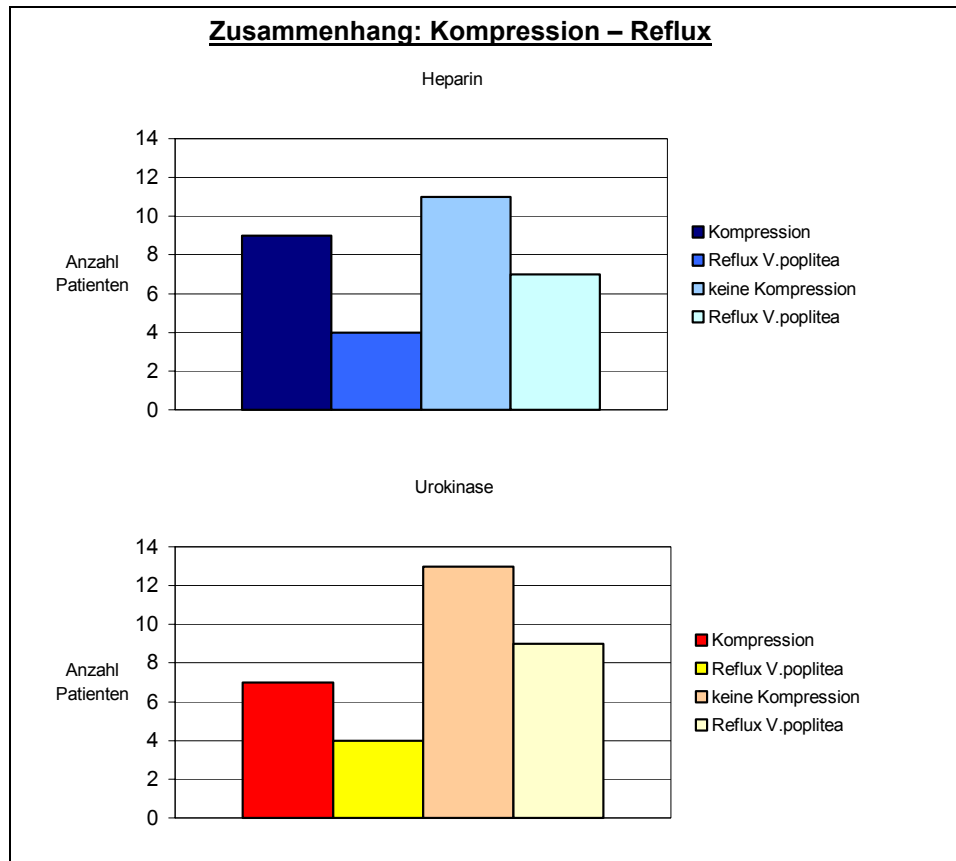


Abb. 3.3.6.12: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens eines poplitealen Reflux bei Patienten beider Gruppen in Abhängigkeit von der erfolgten bzw. nicht durchgeführten Kompressionsbehandlung

### Antikoagulation

Analog der Kompressionstherapie wurde allen Patienten von Seiten der behandelnden Klinik im Anschluß an die akute Phlebothrombose eine Antikoagulationsbehandlung zur Prophylaxe weiterer thromboembolischer Ereignisse empfohlen. Bei 15 Heparinpatienten (75%) und 10 Patienten der Lysegruppe (50%) erfolgte diese mit unterschiedlicher Dauer. Nur 2 Patienten der Heparingruppe und 1 Patient der Urokinasegruppe wurden von ihren Hausärzten angewiesen, diese bis zur Nachuntersuchung fortzusetzen. Diese 3 Patienten wiesen klinisch alle ein venöses Ulcus cruris auf. Der Vergleich mit der Phleboscoringverbesserung bei diesen Patienten zeigte, daß bei allen 3 eine radiologische Befundbesserung beobachtet worden war, ihre ursprüngliche Thromboseausdehnung betraf eine 3-Etagenthrombose (Urokinasepatient), die beiden Heparinpatienten waren an einer 2-Etagenthrombose und einer Thrombose mit diskontinuierlichem Verlauf erkrankt gewesen.

Wie die Abb. 3.3.6.13 zeigt, wurde in beiden Therapiegruppen bei den Patienten, die nach Anordnung ihres Hausarztes die Antikoagulation bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung fortgesetzt hatten, der schlechteste klinische Status am erkrankten Beine diagnostiziert.



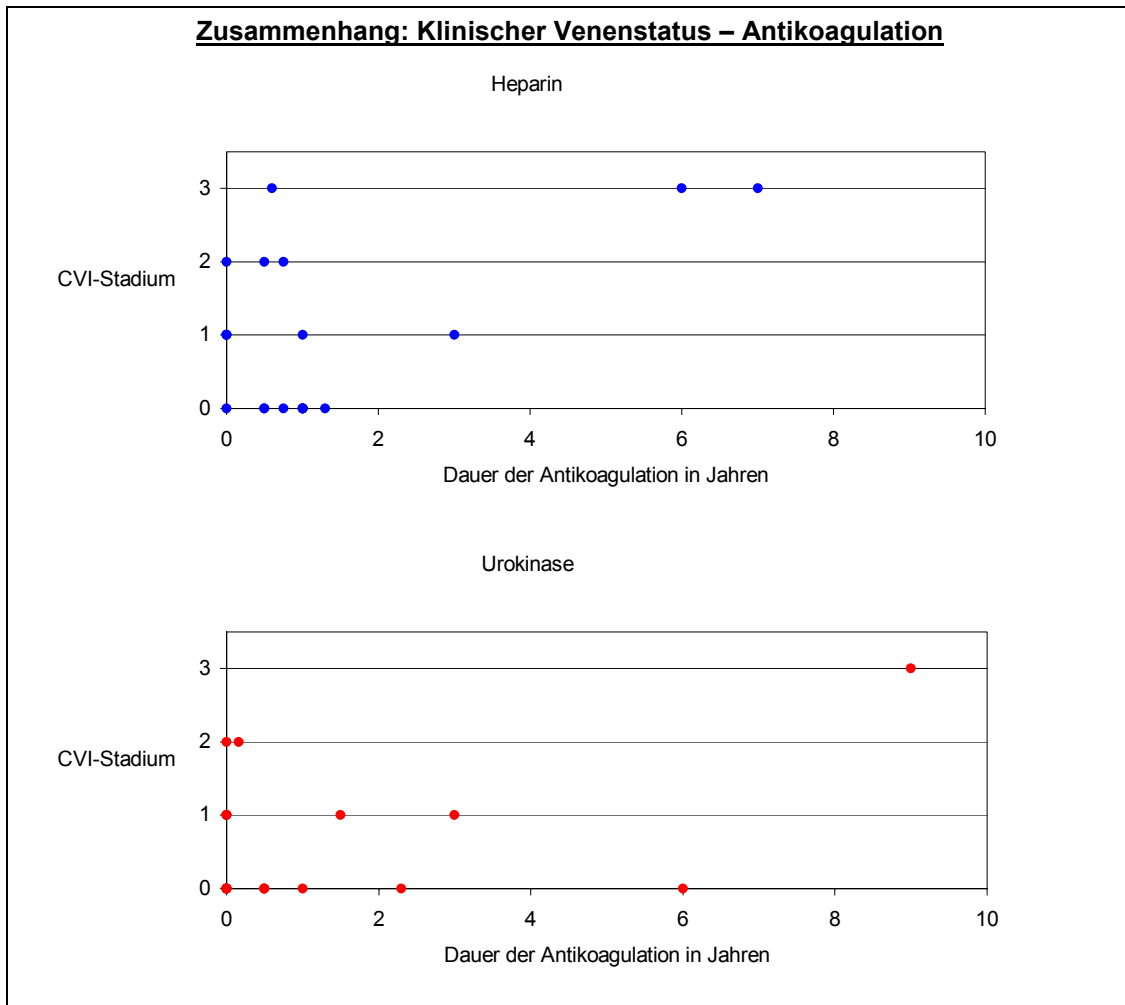


Abb. 3.3.6.13: Klinischer Befund (Stadium der chronisch venösen Insuffizienz) in Abhängigkeit von der Dauer der durchgeführten Antikoagulation

### Thrombosealter

10 Patienten hatten nach kurzer Anamnesedauer (1-3 und 4-7 Tage) eine Heparintherapie erhalten (50%). Bei 8 von diesen 10 Patienten (80%) wurden in höherem Maße klinische Merkmale einer venösen Dysfunktion diagnostiziert, als dies bei 3 von 8 Patienten der Urokinaselysegruppe (37,5%) der Fall war (Abb. 3.3.6.14), bei längerer Anamnesedauer (>8 Tage) war in der Heparingruppe mit 3 von 10 Patienten (41,6%) im Gegensatz zu frischen Thrombosen eine Tendenz zur geringeren venösen Dysfunktion zu beobachten. In der Heparingruppe zogen frische Thrombosen signifikant häufiger eine chronisch venöse Insuffizienz nach sich als ältere Thrombosen ( $p = 0,004$ ). Patienten der Lysegruppe (5 von 12; 41,6%) wiesen hier einen gering schlechteren venösen Status auf ( $p = 0,074$ ). Venöse Ulzera traten in beiden Studiengruppen auch bei Patienten mit sehr frischen (1-3 Tage alten) Thrombosen auf. Zwischen den Therapiegruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

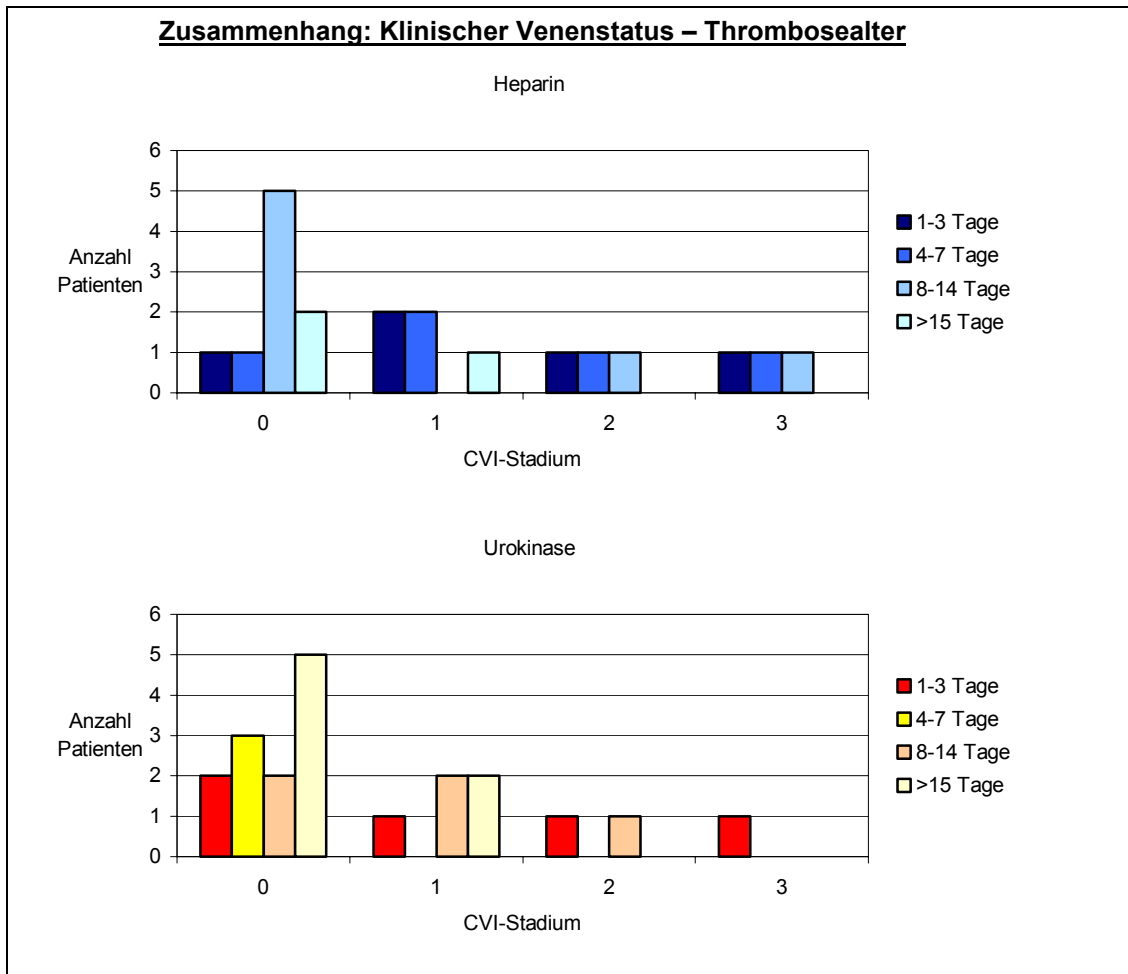


Abb. 3.3.6.14: Stadium der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) in Abhängigkeit vom mutmaßlichen Thrombosealter

Die Tabellen 3.3.6.1 und 3.3.6.2 zeigen zusammenfassend eine Gegenüberstellung der wesentlichen Untersuchungsergebnisse nach Ende der Akutbehandlung und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung für jeden einzelnen Patienten der beiden Studiengruppen (alleinige Heparintherapie und Kombinationsbehandlung mit dem Thrombolytikum Urokinase).

	Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Unter-suchungs-parameter																				
Untersuchungs- ergebnisse nach Behandlungs- Ende	Thrombosealter bei Therapiebeginn	3	3	3	3	3	4	7	7	9	10	11	11	14	15	20	22	22	24	26	28
	Radiologischer Befund (Marder-Score)	28	27	25	14	13	15	19	11	27	26	28	28	25	30	20	28	19	27	26	24
	Phleboscoring- verbesserung (Marder-Score)	6	3	19	14	-7	5	9	7	12	12	8	7	1	6	5	5	0	-3	14	5
	Rekanalisation	p	p	p	v	k	k	p	p	p	p	p	k	p	p	p	p	k	k	p	k
Untersuchungs- ergebnisse zum Nach- untersuchungs- zeitpunkt	vollst.Rekan. ohne Reflux (Duplex)			■				■													
	vollst.Rekan. mit Reflux (Duplex)					■				■								■			
	part.Rekan. ohne Reflux (Duplex)				■						■								■		■
	part.Rekan. mit Reflux (Duplex)	■	■				■		■			■	■	■	■	■	■			■	
	Obstruktion (Duplex)																				
	CVI-Stadium	0	3	0	2	0	0	0	0	1	1	0	2	1	0	0	1	0	1	0	0
	Beschwerden	j	j	n	n	j	n	n	n	j	j	j	j	j	j	n	n	n	j	j	j

Tab. 3.3.6.1: Aufstellung der wesentlichen Untersuchungsergebnisse nach Behandlungsende und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung für alle 20 Patienten, die eine Kombinationsbehandlung aus Thrombolyse (Urokinase) und konventioneller Heparintherapie erhalten hatten (p = partiell; k = keine; v = vollständig; j = ja; n = nein; negative Vorzeichen beschreiben eine Befundverschlechterung)

	Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Unter- suchungs- parameter																				
Untersuchungs- ergebnisse nach Behandlungs- Ende	Thrombosealter bei Therapiebeginn	1	2	2	2	2	4	5	5	7	7	8	8	13	14	14	14	14	21	21	28
	Radiologischer Befund (Marder-Score)	35	30	15	13	12	12	30	11	15	12	26	23	37	25	23	14	13	28	17	12
	Phleboscoring- verbesserung (Marder-Score)	0	0	15	1	3	9	0	6	9	4	0	13	11	11	7	0	6	6	7	2
	Rekanalisation	k	k	p	p	p	p	k	p	p	p	k	p	p	p	p	k	p	p	p	p
Untersuchungs- ergebnisse zum Nach- untersuchungs- zeitpunkt	vollst.Rekan. ohne Reflux (Duplex)	■															■				
	vollst.Rekan. mit Reflux (Duplex)				■																
	part.Rekan. ohne Reflux (Duplex)		■			■			■	■								■		■	
	part.Rekan. mit Reflux (Duplex)			■		■				■	■	■		■	■						■
	Obstruktion (Duplex)						■						■						■		
	CVI-Stadium	2	0	0	3	2	1	2	1	3	0	1	0	0	1	3	0	1	0	0	0
	Beschwerden	j	n	n	j	n	j	n	n	j	j	j	n	j	j	j	j	j	n	j	n

Tab. 3.3.6.2: Aufstellung der wesentlichen Untersuchungsergebnisse nach Behandlungsende und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung für alle 20 Patienten, die eine konventionelle Heparintherapie erhalten hatten (p = partiell; k = keine; v = vollständig; j = ja; n = nein; negative Vorzeichen beschreiben eine Befundverschlechterung)

## **4. Diskussion**

Die akute tiefe Beinvenenthrombose stellt bis heute ein komplexes Krankheitsbild dar, das über seine lebensbedrohliche Potenz hinaus [109] vor allem durch sich langfristig auswirkende Schäden am Venensystem gekennzeichnet ist. Diese manifestieren sich als chronisch venöse Insuffizienz, wobei das postthrombotische Syndrom die häufigste Form der sekundären chronisch venösen Insuffizienz darstellt [21]. Pathophysiologische Korrelate des postthrombotischen Syndroms sind der Reflux, die Venenklappeninsuffizienz und Schäden der Binnenstruktur des Venenlumens. Die Folgeschäden der akuten Phlebothrombose beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität der betroffenen Patienten, sie belasten ferner durch oft langwierige Behandlungsmaßnahmen über Jahre das Gesundheitssystem. Die Diagnose und Behandlung der akuten Venenthrombose stellt im klinischen Alltag auch heute noch eine Herausforderung für den praktisch tätigen Arzt dar. Die Auswahl der Therapie muß sich daher über die Eignung für den jeweiligen Patienten hinaus daran orientieren, wie diese Behandlung langfristig Folgeerkrankungen für den Patienten minimieren kann. Zahlreiche durchgeführte Studien zur Ermittlung der Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose sind wegen unterschiedlicher Untersuchungsparameter und differierender Methodik nicht miteinander vergleichbar, zudem fehlt eine Gegenüberstellung verschiedener Analysen am gleichen Patientenkollektiv.

Inhalt dieser Arbeit war es, das Ausmaß der Folgeschäden nach tiefer Beinvenenthrombose in Abhängigkeit von der Therapieform (konventionelle Heparintherapie und Urokinaselyse) nach Ablauf von mindestens 5 Jahren mit Hilfe verschiedener diagnostischer Methoden festzustellen. Dem Vergleich zwischen den ermittelten Ergebnissen der Nachuntersuchung und dem Therapieergebnis nach Abschluß der Akutbehandlung folgte eine Bewertung der beiden Therapiestrategien mit dem Ziel, die Überlegenheit bzw. Unterlegenheit einer der Behandlungsformen bei der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms zu erkennen.

### **4.1 Datenerhebung der Studienpatienten**

Die für die vorliegende retrospektive Studie durchgeführte Auswahl der Patienten erfolgte nach vorher festgelegten Einschlusskriterien (s. Kap. 2.1.1). Ausschlaggebend für die statistische Vergleichbarkeit war hierbei die Homogenität zwischen den beiden Gruppen bei folgenden Parametern: Anamnestisch einzige Thrombose bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, Phleboscoring vor Therapiebeginn, Thrombosealter bei Therapiebeginn und Nachbeobachtungsdauer. Dies führte zum Ausschluß von 74% der primär als studientauglich eingestuften Patienten, jedoch war dadurch die Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen nicht beeinflusst, da der Drop-out sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschied. Der Zeitpunkt der Nachuntersuchung war bei der Urokinase- und der Heparintherapiegruppe verschieden, weil die Urokinasetherapie vorwiegend in den Jahren 1985-87 durchgeführt wurde und später vorwiegend Heparin zur Behandlung bevorzugt wurde. Jedoch wiesen die in der Nach-

untersuchung ermittelten Spätergebnisse nach Heparintherapie auf eine geringe Unterlegenheit dieser Therapie gegenüber der Urokinaselyse hin. Der signifikant frühere Nachuntersuchungszeitpunkt der Heparinpatienten führte allerdings zu keiner prinzipiellen Verfälschung der Ergebnisse, da auch die Kontrolle bei den Patienten ohne differierende Nachbeobachtungsdauer die Spätergebnisse des Gesamtkollektivs bestätigte. Die Untersuchungsergebnisse der Heparinpatienten fielen somit auch bei kürzerer Nachbeobachtungsdauer erwartungsgemäß nicht besser aus als die der Lysegruppe. Es bestand kein signifikanter Unterschied, wenn man zwischen beiden Studiengruppen Patientenalter bei akuter Thrombose, Thromboseseite, Thromboselokalisation und Geschlecht der Patienten miteinander verglich.

#### **4.2 Therapieerfolg nach Behandlungsende: Beurteilung der radiologischen Merkmale**

Der Therapieerfolg wurde durch die Phleboscoringverbesserung bestimmt. Die in der Literatur dokumentierten Studien führten ebenfalls alle Kontrollphlebographien durch, ein übereinstimmender Zeitpunkt für die radiologische Überprüfung des Befundes konnte, wie auch bei den Patienten der vorliegenden Studie jedoch nicht gefunden werden. Die meisten Studien zeigen eine Überlegenheit der Urokinaselyse im Vergleich zur Heparintherapie sowohl für die partielle wie auch für die vollständige Rekanalisation [25], [55], [65], [73], [95], [121], [122]. Sie führt in 7,7-37,2% zu einer kompletten Auflösung des Thrombus und in 24-50% zu einer partiellen Wiederherstellung der venösen Strombahn. Eine fehlende Befundbesserung wird in 8-25% der Fälle beschrieben [13], [58], [89], [97], [121]. Davon abweichende Ergebnisse brachte die Lübecker Studie (1994), hier wurde in 49% keine Änderung des Ausgangsbefundes registriert [39]. Jedoch muß auch erwähnt werden, daß in den verschiedenen oben genannten Studien große Unterschiede bei den Einschlusskriterien (Lokalisation und Ausdehnung der Thrombose, Anamnesedauer, Dosierung des Thrombolytikums und Dauer der Therapie) bestanden. Die Kontrollphlebographie wurde nicht einheitlich nach fehlender, partieller und vollständiger Rekanalisation bewertet, die partielle Wiederöffnung nicht eindeutig definiert. Für die Heparintherapie liegen genauer übereinstimmende Ergebnisse vor. Die komplette Wiederöffnung gelingt in 3-10%, eine partielle Rekanalisation betrifft 15% der Fälle [22], [94], [95], [96], [97]. Eichlisberger et al. beschreiben das Ergebnis der Heparintherapie als „natürlichen Verlauf“ der Thromboseorganisation [24], Leu nennt diesen Vorgang „spontane Rekanalisation“ [62], die durch die eigene Fibrinolyse und die Kontraktion des Thrombus entsteht.

In der vorliegenden Studie führte die Urokinaselyse bei einem Patienten (5%) zu einer vollständigen Wiedereröffnung des Gefäßes, bei 80% zu einer partiellen Rekanalisation und bei ebenfalls 5% zu keiner Befundänderung im Vergleich zum Ausgangsbefund. Bei 2 Patienten (10%) wurde ein Befundprogress beobachtet. Eine vollständige Wiederöffnung der venösen Strombahn zeigte sich unter der Heparintherapie nicht, die Teilrekanalisation lag bei 75% und ein unveränderter Befund wurde bei 25% der Patienten gefunden. Bei der Beurteilung wurde jede prozentuale Phleboscoringverbesserung als partielle Wiederöffnung gewertet, eine Rekanalisation von >50% betraf allerdings nur 20% der Patienten, wobei kein Unterschied

zwischen Heparintherapie und Lyse bestand. Beide Therapien führten zu einer signifikanten Verbesserung des Ausgangsbefundes. Somit wichen die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse vor allem für die partielle und die vollständige Rekanalisation von den in der Literatur beschriebenen ab, auffällig war auch die fehlende Überlegenheit der Lysetherapie.

Mehrere Studien dokumentieren eine Abhängigkeit der Thrombolyserate von der Anamnesedauer [22], [46], [72], [103], [107], [110], [120], [135]. Dabei liegen die Raten für eine vollständige Lyse zwischen 19,7 und 37%, für die partielle Rekanalisation zwischen 35 und 44%. Trübestein et al. fanden bei 1-6 Tage alten Thrombosen in 46% eine vollständige und in 30% eine partielle Lyse nach Urokinase, bei 1-6 Wochen alten Phlebothrombosen nur in 17% eine vollständige und in 53% eine partielle Thrombolyse [121]. Für noch ältere Thrombosen werden noch kleinere Lyseraten angegeben [1], [131]. Im Widerspruch dazu beschreibt Tilsner bei 2 Wochen bis 6 Monate alten Thrombosen in 37% eine vollständige und in 13% eine partielle Lyse [119]. Auch Scheffler, Leipnitz et al. fanden keine Korrelation zwischen Anamnesedauer und Lyseerfolg [89]. Für die Heparintherapie wird eine Wiederöffnungsrate von 0-5,8% für die komplette und von 0-29,4% für die partielle Rekanalisation angegeben [4], [25], [131].

In der vorliegenden Studie wurde in der Lysegruppe bis zu einem Thrombosealter von 14 Tagen kein Unterschied bei der durchschnittlichen Phleboscoringverbesserung von 1-3, 4-7 und 8-14 Tage alten Thrombosen gesehen. Bei bis zu 7 Tage alten Thrombosen zeigten 15% der Heparinpatienten (versus 5% der Lysegruppe) einen unveränderten Befund, eine partielle Rekanalisation gelang in 35% (Urokinase 30%) der Fälle und eine vollständige Wiederöffnung bei 5% der Urokinasepatienten (versus 0 Patienten der Heparingruppe). Bei 1-4 Wochen alten Thrombosen zeigten je 10% der Patienten beider Therapiegruppen einen unveränderten Phlebographiebefund nach Therapie, bei 40% der Heparin- und 50% der Urokinasepatienten gelang eine partielle Rekanalisation. Eine vollständige Wiederöffnung wurde nicht beobachtet. Die Heparintherapie erbrachte bis zu einem Thrombosealter von 14 Tagen eine zunehmende Phleboscoringverbesserung, bei sehr frischen Thrombosen (1-3 Tage) fiel der radiologische Kontrollbefund im Vergleich zur Urokinasetherapie signifikant schlechter aus. Bei älteren Thrombosen nahm der kurzfristige Therapieerfolg in beiden Gruppen wieder ab. Für die partielle Rekanalisation stimmten die Ergebnisse mit denen von Trübestein überein, wobei bemerkt werden muß, daß die Untersuchung der älteren Thrombosen an Subclaviathrombosen durchgeführt wurde, jedoch konnte die bei Trübestein [121] dokumentierte erhöhte Lyserate bei 1-7 Tage alten Thrombosen nicht bestätigt werden. Die Rate unveränderter Befunde und die der Patienten mit vollständiger Rekanalisation lag in der vorliegenden Studie für alle betrachteten Thrombosealter niedriger. Ursache hierfür könnten unterschiedliche Kriterien bei der Beurteilung der Phlebographie zur Einteilung in fehlende, partielle oder vollständige Wiederöffnung sein. Aus der Literatur ist weiterhin bekannt, daß Mehretagenthrombosen (3- und 4-Etagen) nach Lysetherapie ein schlechteres Ergebnis erzielen als 1- oder 2-Etagenthrombosen [39], [89]. Dies war auch in der vorliegenden Studie der Fall: Bei 2-Etagen-Thrombosen wurde durchschnittlich eine Reduktion der Thromboseausdehnung um 38% ermittelt, bei 3-Etagen-

Thrombosen lag sie bei 25% und 4-Etagen-Thrombosen erreichten eine Verbesserung von 16,5%.

### **4.3 Langfristiger Therapieerfolg: Spätergebnisse**

Bis heute liegen kaum Studien vor, die Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose im direkten Therapievergleich zwischen Urokinaselyse und Heparintherapie zeigen. Häufig folgte einer erfolglosen Urokinaselyse eine Streptokinaselyse oder letztere ging einer Urokinaselyse voraus und wurde wegen Unverträglichkeitsreaktionen abgebrochen. Zudem wurde die Lyse-therapie mit Urokinase bereits Anfang der 90er Jahre kaum noch angewandt. Langfristige Kontrolluntersuchungen zielten therapieunabhängig meist ausschließlich auf den klinischen Befund und das Beschwerdebild der Patienten ab [24], weitere diagnostische Verfahren zur Erhebung des morphologischen und funktionellen Venenstatus wurden selten durchgeführt. Somit ist die Anzahl vergleichbarer Daten bei sehr unterschiedlichem Studiendesign klein. In dieser Studie wurden sämtliche Untersuchungen bzgl. der Spätergebnisse an beiden unteren Extremitäten vorgenommen und jeweils die erkrankte Seite auch mit der gesunden verglichen. Dieses Vorgehen ermöglichte eine realistischere Einordnung pathologischer Befunde.

#### **4.3.1 Untersuchung des Venenlumens**

Nach einer Phlebothrombose treten Binnenstrukturen im Lumen der betroffenen Venen als Zeichen einer postthrombotischen Veränderung auf. In dieser Studie zeigte das Venenlumen der nicht erkrankten Seite bei 92,5% aller Patienten duplexsonographisch einen Normalbefund, während über der V.poplitea und der V.fem.com./sup. der erkrankten Seite ein signifikant engeres Lumen im Vergleich zur Gegenseite nachweisbar war. Dies galt für beide Therapiegruppen. 30% der untersuchten Venenabschnitte beider Gruppen wiesen eine leichtgradige Lumeneinengung, 11,7% (Heparin) bzw. 13,3% (Urokinase) stark ausgeprägte Binnenstrukturen auf. Eine Obstruktion wurde bei 3 Patienten (15%) nach der Heparintherapie registriert. Durch die Lumenbewertung konnte gezeigt werden, daß bei 2 Patienten der Urokinasegruppe mit 3-Etagen-Thrombose keine Binnenstrukturen im Venenlumen nachweisbar waren, unter Heparintherapie fiel ein freies Venenlumen sogar bei einer vorbestehenden 4-Etagen-Thrombose auf.

#### **4.3.2 Untersuchung der Venenklappen**

Die Funktionsfähigkeit der Venenklappen wurde mit Hilfe der konventionellen Dopplersonographie, der Duplexsonographie und der Venenverschußplethysmographie geprüft. Franzeck et al. beschreiben 12 Jahre nach Heparintherapie einer Phlebothrombose mit Hilfe der CW-Dopplersonographie in 27% einen physiologischen Dopplerbefund, in 54% eine vollständige Rekanalisation mit Reflux und in 15% eine partielle Rekanalisation mit Reflux. Bei 4% der Patienten wies der Dopplerbefund auf eine Obstruktion hin [34].



In der vorliegenden Studie zeigten die Spätergebnisse in der HeparinGruppe bei 10% der Patienten (Urokinase 10%) einen physiologischen Duplexbefund bei unauffälligem Venenlumen, eine vollständige Rekanalisation mit Reflux bei 5% (Urokinase 15%), eine partielle Rekanalisation mit Reflux kam in 40% (Urokinase 55%) vor und die ohne Reflux bei 30% der Patienten (Urokinase 20%). Bei 15% (3 Patienten) der HeparinGruppe wurde eine Obstruktion gefunden, bei keinem Patienten der LyseGruppe. Diese Befunde zeigten keinen eindeutigen Trend zu einem besseren Spätergebnis zugunsten einer der beiden Therapiestrategien, lediglich die fehlende Obstruktion nach der Lysetherapie wies auf einen Vorteil dieser Behandlung hin. Die Ergebnisse erwiesen sich als von der Thromboselokalisation unabhängig, differierten jedoch in beiden Therapiegruppen von den oben genannten Studienresultaten. Dies könnte darin begründet sein, daß in die hier beschriebenen Ergebnisse die Untersuchungsbefunde der beiden Ultraschallverfahren, d.h. der dopplersonographische Strömungsstopp im Gefäß und die im B-Bild sichtbare, retrograde Blutströmung während des Valsalva-Manövers als Diagnosekriterium eingingen. Ferner wurden auch geringe Lumeneinengungen berücksichtigt, wodurch die Gruppe der vollständigen Wiederöffnung kleiner und die der partiellen Rekanalisation größer wurde.

Bei der Überprüfung der Venenklappenfunktion mittels Venenverschußplethysmographie beschreiben Mason und Giron im Vergleich zu gesunden Probanden während der Zehenstände eine signifikant reduzierte Volumenabnahme, z.T. sogar eine Volumenzunahme bei Patienten, die an einem postthrombotischen Syndrom litten [69]. Nach alleiniger Heparintherapie wurde in der vorliegenden Studie eine signifikant schlechtere Klappenfunktion des erkrankten Beines im Vergleich zur gesunden Extremität ( $p = 0,002$ ) festgestellt, in der LyseGruppe war kein signifikanter Unterschied zwischen vorgeschädigtem und gesundem Venensystem erkennbar ( $p = 0,283$ ). Sowohl am erkrankten als auch am gesunden Bein bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiestrategien. Die Betrachtung der Klappenfunktion im Zusammenhang mit der Binnenstruktur des Venenlumens zeigte dennoch bei freiem Lumen nach Lysetherapie einen Trend zur besseren Schlußfähigkeit der Klappen. Der Vergleich mit dem Phleboscoring nach Therapie zeigte bei beiden Gruppen, daß Patienten mit diagnostiziertem Reflux einen höheren durchschnittlichen Score hatten. Bei Patienten der LyseGruppe war die Differenz zum durchschnittlichen Score der Patienten ohne Reflux deutlicher, jedoch nicht signifikant. Dies gab in Übereinstimmung mit o.g. Studie zu der Vermutung Anlaß, daß die Lysebehandlung in stärkerem Maße Klappenläsionen verhindern kann als die Heparintherapie.

#### **4.3.3 Untersuchung der hämodynamischen Parameter**

Lumeneinengungen im tiefen Venensystem, wie sie z.B. nach einer tiefen Beinvenenthrombose auftreten, beeinträchtigen die Hämodynamik der venösen Strombahn und führen zu einer Abnahme der venösen Kapazität und zum verzögerten venösen Ausstrom [66], [69]. Langzeitstudien, wie sie Franzeck et al. durchführten, zeigen bereits ab dem 4. Jahr nach tiefer Venenthrombose keine signifikante Verminderung des Venenvolumens des erkrankten im

Vergleich zum gesunden Bein mehr [34]. In dieser Studie konnte dies nicht für alle Patienten bestätigt werden. In der HeparinGruppe war die venöse Kapazität des erkrankten Beines auch nach durchschnittlich 7,1 Jahren signifikant niedriger als die des gesunden ( $p = 0,026$ ). Dies traf für die Lysepatienten nicht zu, die durchschnittliche venöse Kapazität lag jedoch im Normbereich. Allerdings wurden hier im Gegensatz zur oben erwähnten Studie nur Thrombosen betrachtet, die außer der Wadenregion mindestens eine weitere Venenetape umfaßten. Ein direkter Zusammenhang zwischen venöser Kapazität und duplexsonographischen Binnenstrukturen im Lumen der Leitvenen konnte für beide Therapiestrategien nicht gefunden werden, jedoch zeigte sich in beiden Gruppen im Widerspruch zu den Ergebnissen von Franzeck et al. ein Trend zur erniedrigten venösen Kapazität bei zunehmender Lumeneinengung. Hierbei muß allerdings erwähnt werden, daß die Venenverschußplethysmographie in sehr hohem Maße von der Compliance des Patienten abhängig ist.

Bei der Messung des venösen Ausstroms fanden Franzeck et al. auch nach 12 Jahren noch im Vergleich zum nicht thrombosierte Bein eine signifikante Verminderung [34]. Für den Zeitraum von 7,1 Jahren stimmten die Ergebnisse der HeparinGruppe damit überein ( $p = 0,02$ ). Auch in der LyseGruppe war der venöse Ausstrom des erkrankten Beines im Vergleich zur Gegenseite erniedrigt, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ( $p = 0,178$ ). Analog zu den Ergebnissen der Kapazitätsmessung fiel auch bzgl. des venösen Ausstroms in beiden Gruppen eine Tendenz zu einem erniedrigten venösen Ausstrom bei zunehmender Lumeneinengung auf. Dies bestätigte in der vorliegenden Studie den proportionalen Zusammenhang zwischen venöser Kapazität und venösem Ausstrom beim postthrombotischen Syndrom [66], [69].

#### **4.3.4 Untersuchung des klinischen Venenstatus**

Das postthrombotische Syndrom als sekundäre Form der chronisch venösen Insuffizienz entwickelt sich als Spätkomplikation der tiefen Venenthrombose langsam und ist erst nach 5-10 Jahren in voller Ausprägung erkennbar [125]. Nach Gjöres et al. entsteht es bei 95 % der unbehandelten Patienten mit einer Ulcusrate von 50% nach 10 Jahren [37]. Brandjes et al. beschreiben bei einer Nachbeobachtungsdauer von >5 Jahren bei 60% der Patienten bereits innerhalb von 2 Jahren nach einer proximalen tiefen Beinvenenthrombose die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms [12]. Arnesen et al. dokumentieren bei einer Nachbeobachtungsdauer von 6 Jahren, daß kein Patient nach einer Heparintherapie normale Venenverhältnisse aufwies, jedoch bei 67% ein schweres postthrombotisches Syndrom nachweisbar war [4]. Zudem findet sich in der Literatur, daß Langzeitergebnisse weniger mit der initialen Thrombose als mit der Ausdehnung der Thrombose nach Abschluß der Akuttherapie korrelieren [112]. Verschiedene Autoren beschreiben, daß die Antikoagulation mit Heparin zwar Frühkomplikationen (Progression der Thrombose; thromboembolische Ereignisse) verhindern kann, jedoch meist nicht ausreicht, um Spätkomplikationen wie das postthrombotische Syndrom zu verhindern [6], [24], [38]. Dazu ist die Lysetherapie potentiell in der Lage, indem sie eine Reperfusion des Gefäßes unter Erhalt der Venenklappen bewirken kann [97]. Desweiteren

berichten Widmer et al., daß eine schweres PTS nur bei ausgedehnten, weit nach proximal reichenden Thrombosen zu erwarten ist [129]. Franzeck et al. (Zürich-Studie) beschreiben 12 Jahre nach einer mit Heparin behandelten Mehretagenthrombose in 54% einen physiologischen Befund, 34% der Patienten litten an einer CVI im Stadium I und 8% wiesen eine CVI im Stadium II auf. Ein Stadium III der chronisch venösen Insuffizienz trat nur in 4% der Fälle auf [34]. Im Vergleich dazu dokumentiert die Basler Studie (Eichlisberger et al. [24]) in 36% einen Normalbefund, bei 25% eine CVI im Stadium I und bei 29,2% eine CVI im Stadium II. Die Inzidenz eines venösen Ulcus (CVI im Stadium III) wird mit 9,8% angegeben [24]. Unterschiede zwischen den beiden genannten Studien bestehen zum Einen in der wesentlich größeren Fallzahl der Basler Studie (223 Patienten versus 26 Patienten in der Zürich-Studie), außerdem erfassen die Ergebnisse der Basler Studie außer den Mehretagenthrombosen auch isolierte Unterschenkelthrombosen und spezielle Lokalisationen wie isolierte Poplitea- oder Beckenvenenthrombosen.

Die in dieser Studie ermittelten Resultate ergaben bei der Betrachtung der Heparin-Gruppe nach durchschnittlich 7,1 Jahren am erkrankten Bein bei 45% einen Normalbefund, 25% zeigten eine CVI im Stadium I und 15% ein Stadium II. In 15% der Fälle trat eine CVI im Stadium III auf. In der Urokinasegruppe wurde bei 60% der Patienten ein Normalbefund erhoben, 25% wiesen eine chronisch venöse Insuffizienz im Stadium I und 10% ein Stadium II auf. 1 Patient (5%) litt an einem venösen Ulcus cruris. Somit traten die Stadien II und III bei Lysepatienten seltener auf als nach einer Heparintherapie, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Da alle Patienten an einer Mehretagenthrombose erkrankt waren, waren diese Ergebnisse in etwa zwischen denen der Zürich- und der Basler-Studie einzuordnen. Die Untersuchungsergebnisse des gesunden Beines wiesen überraschenderweise keine große Diskrepanz zu denen des erkrankten auf. Ursache hierfür könnte eine Prädisposition zur chronisch venösen Insuffizienz sein, die letztlich am erkrankten Bein zu einer Phlebothrombose geführt hatte. Tendenziell traten am gesunden Bein höhergradige CVI-Stadien und damit auch ein höherer SvD etwas seltener in Erscheinung, bei den Patienten der Urokinasegruppe fiel der Befund des erkrankten Beines im Vergleich zum gesunden signifikant schlechter aus ( $p = 0,032$ ).

#### **4.3.5 Vergleich des klinischen Venenstatus mit der apparativ-diagnostischen Bewertung der venösen Dysfunktion**

Venöse Kapazität und venöser Ausstrom waren zwar in beiden Gruppen am erkrankten Bein vermindert, zwischen den hämodynamischen Parametern und dem klinischen Status konnte jedoch kein Zusammenhang gesehen werden. Am ehesten war dies darauf zurückzuführen, daß die gemessenen Werte für Kapazität und Ausstrom trotz der Verminderung am erkrankten Bein bei der überwiegenden Anzahl der Patienten im Normbereich lagen. Die Inzidenz eines postthrombotischen Syndroms nach einer akuten Phlebothrombose ist in hohem Maße vom kurzfristigen Behandlungserfolg bestimmt [131]. Thiele, Theiss et al. fanden 4-10 Jahre nach dem Akutereignis bei phlebographisch dokumentierter Vollrekanalisation in 0-10% ein mittel-

gradiges bis schweres postthrombotisches Syndrom, bei ausgebliebener Rekanalisation litten 1/3 bis 2/3 der Patienten daran [112].

In der vorliegenden Studie zeigte der Vergleich zwischen klinischem Venenstatus zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und Phleboscoringverbesserung nach Therapieende ebenfalls einen deutlichen Trend dahin, daß aus einem zunehmenden radiologischen Befundrückgang ein besserer klinischer Venenstatus resultierte. Dies galt für beide Studiengruppen. Der Patient der Lysegruppe (5%), bei dem in der Kontrollphlebographie eine vollständige Rekanalisation festgestellt wurde, litt an einer CVI im Stadium II. Dies deckt sich mit den o.g. Ergebnissen von Thiele, Theiss et al.. Denkbar wäre ursächlich eine nur vorübergehende Eröffnung nach fibrinolytischer Therapie oder eine vollständige Eröffnung des Venenlumens bei zerstörten Venenklappen. Patienten, deren Thrombose nach Heparintherapie noch in 1,2 oder 3 Etagen lokalisiert war, unterschieden sich in ihrem klinischen Venenstatus nicht wesentlich, 4-Etagenthrombosen führten zu einer deutlicher ausgeprägten chronisch venösen Insuffizienz. In der Lysegruppe war erkennbar, daß bei 3-Etagenthrombosen Veränderungen im Sinne einer CVI stärker vorhanden waren als bei 1- oder 2-Etagenthrombosen. 4-Etagenthrombosen kamen in dieser Gruppe nicht vor. Vermutlich wegen der kleinen Fallzahl dieser Studie wurde nur bei einem Patienten der Lysegruppe eine vollständige Rekanalisation beobachtet, so daß Aussagen über Spätergebnisse nach 100% Therapieerfolg nicht valide möglich waren.

#### **4.3.6 Untersuchung der Ergebnisse im Zusammenhang mit Einzelfaktoren**

##### Beschwerden

Heparinpatienten, die über Beschwerden klagten, wiesen einen schlechteren klinischen Status auf als solche ohne Beschwerden. Tatsächlich wurde bei symptomatischen Patienten auch häufiger eine CVI im Stadium II oder III gefunden, sie hatten jedoch nach Therapieende überraschenderweise einen gering niedrigeren mittleren Phleboscoring als beschwerdefreie Patienten. Bei Patienten der Urokinasegruppe war der klinische Status zwischen beschwerdefreien und symptomatischen Patienten nicht wesentlich unterschiedlich. Bei Patienten der Lysegruppe, die im Verlauf der Jahre nach der akuten Erkrankung Beschwerden entwickelten, war im Vergleich zu asymptomatischen Patienten ein signifikant höherer Phleboscoring nach Therapieende (Score nach Marder [67]) festgestellt worden. Entscheidender Faktor für die Entwicklung und klinische Ausprägung eines postthrombotischen Syndroms ist das Vorliegen eines poplitealen Reflux [41]. Ein Zusammenhang zwischen Refluxrate über der V. poplitea und Beschwerdebild der Patienten beider Gruppen konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

##### Kompression

Die Kompressionstherapie im Anschluß an eine akute Phlebothrombose gilt als wesentlicher Beitrag zur Ulcusprophylaxe, indem sie in Orthostase der Ödemneigung entgegenwirkt und die Hämodynamik in der venösen Strombahn fördert [11]. Langfristiges Ziel dieser Maßnahme ist

darüber hinaus die Schmerzbehandlung [8]. Brandjes et al. konnten zeigen, daß eine regelmäßige Kompressionsbehandlung die Rate des postthrombotischen Syndroms nach tiefer Beinvenenthrombose um ca. 50% senkte [12]. 44% der Patienten der Basler Studie trugen noch 13 Jahre nach dem Akutereignis regelmäßig Kompressionstrümpfe. Zudem wird beschrieben, daß Patienten mit ursprünglich ausgedehnter Thrombose bei der Kompression eine höhere Compliance zeigten [24]. Franzeck et al. fanden für eine regelmäßige Kompression bei Patienten mit Mehretagenthrombosen oder proximalen Thrombosen eine signifikant höhere Compliance [34]. Eine regelmäßige Kompressionsbehandlung führten 45% der Heparin- und 35% der Urokinasepatienten durch, somit stimmen die Ergebnisse mit denen der o.g. Studie von Eichlisberger [24] überein. Heparinpatienten, die eine regelmäßige Kompressionsbehandlung bis zur Nachuntersuchung betrieben hatten, wiesen im Vergleich zur Lysegruppe einen besseren venösen Status auf, der Unterschied verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau ( $p = 0,056$ ), zudem konnte in der Heparingruppe ein signifikant schlechterer venöser Befund bei Patienten ohne Kompressionstherapie festgestellt werden ( $p = 0,046$ ). Bis zum Stadium II der chronisch venösen Insuffizienz nahm die Rate derer, die eine regelmäßige Kompression betrieben stetig zu (CVI-0: 38%; CVI-I: 40%; CVI-II: 60%), doch nur ein Patient der Lysegruppe führte auch bei venösem Ulcus cruris eine Kompression durch. Die Befragung der Patienten ergab, daß die Kompressionstherapie beim venösem Ulcus zum einen wegen vorhandener Schmerzen nicht erfolgte, zudem war sie nicht immer problemlos mit der notwendigen Wundbehandlung zu vereinbaren. Patienten, die eine Kompressionstherapie durchführten, litten nicht weniger unter Beschwerden als Patienten, die nicht komprimierten. Ein Zusammenhang zwischen Kompressionstherapie und dadurch abnehmender Schmerzsymptomatik konnte nicht hergestellt werden. Der Vergleich mit dem Phleboscoring zeigte, daß in beiden Studiengruppen jene Patienten eine Kompressionstherapie durchführten, die sowohl vor als auch nach Therapie einen im Mittel höheren Phleboscoring aufwiesen als solche, die keine Kompressionsstrümpfe trugen. In der Heparingruppe war der phlebographische Kontrollbefund bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung komprimierten, signifikant schlechter ausgefallen als bei solchen ohne Kompression ( $p = 0,031$ ). Zudem wurde die Kompressionstherapie in beiden Gruppen vor allem von Patienten mit 3- und 4-Etagenthrombosen regelmäßig fortgeführt. Dies ergab in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Basler Studie [24] und der von Franzeck et al. [34], daß eine Kompressionstherapie häufiger nach ausgedehnten Thrombosen konsequent durchgeführt wurde, zudem zeigten Heparinpatienten in der hier vorliegenden Studie eine höhere Compliance bei der Dauer der physikalischen Nachbehandlung. In beiden Therapiegruppen wurde bei Patienten, die keine Kompressionsstrümpfe trugen häufiger ein poplitealer Reflux diagnostiziert als bei solchen, die regelmäßig komprimierten, jedoch ergab sich keine signifikante Differenz.

#### Antikoagulation

Begleitend zur Kompressionstherapie gilt eine orale Antikoagulation für mindestens 6 Monate bzw. bei persistierenden Risikofaktoren lebenslang als Standardtherapie [8], [9], [96], [102],

[103]. Schulman, Lockner et al. fanden nach oraler Antikoagulation unterschiedlicher Dosierung und Therapiedauer keinerlei Unterschiede bei der Inzidenz postthrombotischer Komplikationen im untersuchten Kollektiv [93]. In der vorliegenden Studie wurde von 75% der Heparin- und 50% der Urokinasepatienten eine Antikoagulation im Anschluß an die Phlebothrombose durchgeführt, lediglich 10% bzw. 5% setzten die Behandlung bis zur Nachuntersuchung fort. Bei den restlichen Patienten war anamnestisch kein Grund für die unterbliebene Antikoagulation eruierbar. Patienten, die eine dauerhafte Antikoagulation durchführten, litten zu 75% an einem Ulcus cruris, jedoch war auch bei einer Behandlungsdauer unter 1 Jahr bei einem Patienten eine CVI im Stadium III aufgetreten. Dies sprach in Übereinstimmung mit Schulman, Lockner et al. gegen einen Einfluß der oralen Antikoagulation auf die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms [93]. Jedoch mußte bei den 3 Patienten mit dauerhafter Antikoagulation und Ulcus cruris von einer Prädisposition zur chronisch venösen Insuffizienz ausgegangen werden, die medikamentöse Behandlung wurde somit am ehesten im Rahmen der Rezidivprophylaxe durchgeführt.

#### Thrombosealter

In beiden Therapiegruppen war der klinische Befund bei Patienten mit anamnestisch frischer Thrombose (1-3 und 4-7 Tage) signifikant schlechter als bei Patienten mit einer älteren (>1 Woche) Thrombose ( $p_{\text{Hep}} = 0,027$ ;  $p_{\text{Uro}} = 0,007$ ). Patienten der Heparingruppe mit frischer Thrombose hatten sogar eine signifikant geringere Phleboscoringverbesserung im Vergleich zu solchen mit längerer Anamnesedauer. Das war in der Lysegruppe nicht der Fall. 1-3, 4-7 und 8-14 Tage alte Thrombosen hatten einen nahezu identischen Lyseerfolg, der bei 1-3 Tage alten Thrombosen den der Heparintherapie sogar weit übertraf. Allerdings trat auch nach phlebographisch dokumentierter vollständiger Rekanalisation unter Urokinase bei einem Patienten eine höhergradige CVI (Stadium II) auf. Dies gab zu der Vermutung Anlaß, daß die Entwicklung einer CVI möglicherweise nicht entscheidend vom Thrombosealter bei Therapiebeginn abhängig ist. So sollte die Wahl der Therapieform bei Diagnosestellung nicht ausschließlich vom mutmaßlichen Thrombosealter abhängig gemacht werden. An dieser Stelle muß auch erwähnt werden, daß die von den Patienten subjektiv angegebene Anamnesedauer nur das mutmaßliche Thrombosealter eingrenzte, hinter anamnestisch frischen Thrombosen konnten sich demnach auch weitaus ältere Prozesse verbergen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, daß die Spätfolgen nach tiefer Beinvenenthrombose auf einen gewissen Vorteil für die Urokinaselyse hinwiesen, wobei diese Überlegenheit wegen der wesentlich höheren Komplikationsrate dieser Behandlungsform im Vergleich zur konventionellen Heparintherapie gering erschien. Wie statistische Kontrollen an 32 der Studienpatienten (80%) mit hinreichend übereinstimmender Nachbeobachtungsdauer bestätigten, begründete der bedeutsame Unterschied des Nachuntersuchungszeitpunktes keinen Vorteil für die Spätergebnisse der Heparingruppe. Es konnten nur in einzelnen Untersuchungen bessere Ergebnisse für die Lysetherapie erzielt werden, die Patienten profitierten langfristig nicht so

deutlich von der Lysetherapie, als daß ihr Einsatz als Standardtherapie der tiefen Beinvenenthrombose zu rechtfertigen wäre. In beiden Therapiegruppen zeigte sich, daß der kurzfristige Therapieerfolg keine Prognose für auftretende Spätschäden erlaubte.

## 5. Zusammenfassung

Follow-up-Studien über Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose, die einen Therapievergleich zwischen konventioneller alleiniger Heparintherapie und fibrinolytischer Behandlung mit Urokinase in Kombination mit einer Heparinisierung zum Inhalt haben, sind bisher relativ selten in der Literatur zu finden und ihre Resultate sind wegen Unterschieden im Studienverlauf kaum auswertbar. Die Fibrinolysetherapie, die seit Beginn der 50er Jahre zunehmend parallel zu dem bis dahin etablierten Standardverfahren in der Thrombosebehandlung, der alleinigen Antikoagulation mit Heparin, angewandt wurde, kam nach Jahren der therapeutischen Anwendung Mitte der 90er immer weniger zum Einsatz. Studien, die einen Erklärungsansatz hierfür liefern könnten, existieren jedoch nicht.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es, die klinischen, morphologischen und funktionellen Spätergebnissen nach tiefer Beinvenenthrombose darzustellen und die nach durchschnittlich 7,83 Jahren erhobenen Befunde von 40 Patienten (Heparin 20, Urokinase 20) mit dem Phlebogramm zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach Abschluß der Akuttherapie zu vergleichen. Zudem sollte die Wertigkeit beider Behandlungsformen bei der Entwicklung des postthrombotischen Syndroms ermittelt werden.

Der durchschnittliche Zeitpunkt der Nachuntersuchung unterschied sich zwischen den betrachteten Gruppen signifikant, dies war auf den zeitlich begrenzten und früheren Einsatz der Urokinasetherapie zurückzuführen. Jedoch ergab die parallel durchgeführte statistische Kontrolle bei 32 der 40 Patienten, deren Nachbeobachtungsdauer hinreichend übereinstimmte, keinen Hinweis auf eine Verfälschung der Spätergebnisse zugunsten einer der beiden Therapieformen. Beide Therapien hatten im akuten Stadium der Phlebothrombose zu einer signifikanten Befundbesserung geführt, eine vollständige Rekanalisation war jedoch nur bei 1 von 20 Patienten der Urokinasegruppe zu verzeichnen. Zudem war ein Trend zu einer höheren Phleboscoringverbesserung nach der Lysetherapie zu erkennen. Bei frischen Thrombosen (1-3 Tage) hatte sich der Phlebographiebefund bei Kontrolle nach fibrinolytischer Therapie im Vergleich zu älteren Thrombosen deutlich verbessert. Nach durchschnittlich 7,1 (Heparin) und 8,6 Jahren (Urokinase) zeigten bei einer Patientenanzahl von 20 Patienten je Gruppe 45% der Heparin- und 60% der Urokinasepatienten bei Erhebung des venösen Status einen Normalbefund, bei je 25% der Patienten beider Gruppen wurde eine chronisch venöse Insuffizienz im Stadium I und bei 15% (Heparin) bzw. 10% (Urokinase) eine CVI im Stadium II beobachtet. Bei 15% (Heparin) und 5% (Urokinase) der Patienten kam ein venöses Ulcus cruris vor. Bei der klinischen Untersuchung lag somit nach fibrinolytischer Therapie tendenziell der bessere venöse Status vor. Die Ausprägung der chronisch venösen Insuffizienz war in beiden Studiengruppen von der ursprünglichen Thromboseausdehnung unabhängig. Die morphologische und funktionelle Bewertung des tiefen Venensystems durch Duplexsonographie erbrachte bei je 10% der Patienten beider Gruppen einen physiologischen Befund. 5% (Heparin) und 15%



(Urokinase) der Patienten wiesen eine vollständige Rekanalisation mit Reflux auf, bei 30% (Heparin) bzw. 20% (Urokinase) kam eine partielle Wiederöffnung ohne Refluxnachweis vor. Die partielle Rekanalisation mit Reflux wurde bei 40% (Heparin) und 55% (Urokinase) beobachtet und ein venöser Verschuß bei 15% der Heparinpatienten. Die Ausprägung von Binnenstrukturen im Venenlumen war bei Patienten der Lysegruppe geringer, zudem zeichnete sich vor allem bei der Lysetherapie der Trend zu einem verminderten Auftreten eines Reflux bei zunehmendem Erfolg der Akuttherapie ab.

Bei allen durch Venenverschußplethysmographie erhobenen Befunden, der venösen Kapazität, dem venösen Ausstrom und der Klappenfunktion wurde nach einer Heparintherapie eine signifikante Verminderung der o.g. Funktionen am erkrankten im Vergleich zum gesunden Bein deutlich. Der Fibrinolysetherapie folgte hier keine statistisch relevante Differenz zwischen den Extremitäten. Zwischen den Beschwerden der Patienten und einer durchgeführten bzw. unterlassenen Kompression konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. In beiden Therapiegruppen fiel eine verminderte Inzidenz eines postthrombotischen Syndroms bei älteren (>8 Tage) im Vergleich zu frischen Thrombosen auf, nach der Heparintherapie trat dieses bei frischen Thrombosen sogar signifikant ausgeprägter in Erscheinung.

Da die Kosten der Lysetherapie die der alleinigen Heparinbehandlung um den Faktor 2,3 übertreffen und diese zudem eine wesentlich höhere Komplikationsrate beinhaltet, ist die Indikation zur Fibrinolysebehandlung bei tiefer Beinvenenthrombose frühzeitig und streng zu stellen. Auch erfordert die kombinierte Behandlung sehr sorgfältige Kontrollen der Lysezeichen im Blut, da die erhöhte Blutungsneigung unter thrombolytischer Behandlung dann zu Blutungskomplikationen führt, wenn nicht laufend eine Anpassung der Therapie an die Kontrolleergebnisse vorgenommen wird. Die Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose im Vergleich beider Therapieformen deuteten einen geringen Vorteil für die Fibrinolysetherapie mit Urokinase an, dieser war jedoch geringer als erwartet, weil die Thrombolyse bei den Patienten dieser Studie oft leider zu spät erfolgt war. Die nur gering differierenden Spätergebnisse dieser Studie haben, wie auch bei anderen Studien gefunden worden ist, gezeigt, daß die Thrombolysetherapie kombiniert mit einer konventionellen gerinnungshemmenden Behandlung im Vergleich zur alleinigen Heparintherapie nicht als Behandlung der Wahl bei der tiefen Beinvenenthrombose anzusehen ist. Dies vor allem dann, wenn die Thrombolysebehandlung zu spät eingesetzt wird. Die Erforschung einer erfolgreicherer Therapie der tiefen Beinvenenthrombose, die das Auftreten eines postthrombotischen Syndroms verhindert, bleibt Ziel weiterer Bemühungen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Alexander K, Jester HG, Poliwoda H, Wuppermann T, Bargon G, Dowidat H, Lange M, Wagner HH (1971): Fibrinolytische Therapie chronischer Phlebothrombosen. Dtsch Med Wochenschr 96: 1873-1877
2. Alpert JS, Dalen JE: Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. Prog Cardiovasc Dis 1994; 36: 417-422
3. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE, . A population based perspective of the hospital evidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991; 151: 993-998
4. Arnesen H, Heils A, Jakobsen E, Ly B, Skaga E (1978): A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Acta Med Scand 203: 457-463
5. Arnesen H, Hoiseth A, Ly B (1982): Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Follow-up results of a prospective study. Acta Med Scand 211: 65-68
6. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J (1972): A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. N Engl J Med 287: 324-327
7. Bauer G (1954): Thirteen years experience of heparin therapy. In: Koller TH, Merz WR (Hrsg.)Thrombose und Embolie. Schwabe, Basel
8. Bauersachs RM, Lindloff-Last E, Wolff U , Ehrly A M (1998): Aktuelles Management der tiefen Venenthrombose. Die medizinische Welt 49: 194-214
9. Becker RC, Ansell J (1995): Antithrombotic therapy. The American College of Chest. Physicians consensus Conference of Antithrombotic therapy. Arch Intern Med 155: 149-161
10. Bollinger A (1979): Funktionelle Angiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
11. Bollinger A (1987): Zur Diagnose und Therapie des postthrombotischen Syndroms. Der Internist 28: 344-355
12. Brandjes PM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, Rijk de M, Jagt H, Cate ten JW (1997): Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal – vein thrombosis. Lancet Vol. 349: 759 - 762

13. Breddin H K (1984): Spätergebnisse nach Fibrinolysetherapie von Venenthrombosen. *Der Internist* 25: 102-107
14. Breddin H K, Krzywanek H J (1982): Die thrombolytische Behandlung tiefer Bein- und Beckenvenenthrombosen. *Der Internist* 23: 410-416
15. Clifton EE, Cannamela DA, Grossi C (1953): In vivo studies of human plasmin. Intravenous injection in dogs and rabbits. *J Appl Physiol* 6: 143-150
16. Coelho JC, Sigel B, Ryva JC, Machi C, Renigers SA (1982): B-mode sonography of blood clots. *JCU* 10: 323-327
17. Collen D (1987): Molecular mechanism of action of newer thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 10 Suppl. B: 11B-15B
18. Comerota AJ, White JV, Katz ML (1985): Diagnostic methods for deep vein thrombosis: Venous Doppler examination, phleboreographie, iodine – <sup>125</sup>I-Fibrinogen uptake and phlebography. *Am J Surg* 150:14
19. Crafoord C (1936): Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand* 79:28
20. Cronan JJ, Dorfman GS, Grusmark J (1988): Lower-extremity deep venous thrombosis: Further experience with and refinements of US assessment. *Radiology* 168: 101-107
21. Diehm D, Allenberg JR, Nimura-Eckert K (1999): *Farbatlas der Gefäßkrankheiten*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
22. Ehringer H, Minar E (1987): Die Therapie der akuten Becken-Bein-Venenthrombose. *Der Internist* 28: 317-335
23. Eichlisberger R, Frauchiger B, Jäger K (1991): Abklärung der Beinvenen mit Duplex-ultraschall. *Therapeut. Umschau*, Bd. 48 (10): 697-707
24. Eichlisberger R, Frauchinger B, Widmer T, Widmer LK, Jäger K (1994): Spätfolgen der tiefen Venenthrombose: ein 13-Jahres-Follow-up von 223 Patienten. *VASA* Bd. 23 (3): 234-243
25. Elliot MS, Immelman EJ, Jeffrey P, Benatar SR, Funston MR, Smith JA, Shepstone BJ, Ferguson AD, Jacobs P, Walker W, Louw JH (1979): A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal venous thrombosis: an interim report of a prospective trial. *Br J Surg* 66: 838-843

26. Fagrell B (1982): Microcirculatory disturbances – the final cause for venous leg ulcers? *Vasa* 11:101
27. Fischer M (1981): Venenleiden. Eine repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore
28. Fletcher AP, Alkjaersig N, Sherry S (1959): The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. I. Induction and effects. *J Clin Invest* 38: 1096-1110
29. Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Sherry S (1958): The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Phys* 71: 287-296
30. Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Jick S (1959): The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II. Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest* 38: 1111-1119
31. Fobbe F (1993): Periphere Venen. In: Wolf KJ, Fobbe F. Farbcodierte Duplex-sonographie – Grundlagen und klinische Anwendung; S. 114-129. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
32. Franzeck UK (1980): Sauerstoffpartialdruck und Kapillarmorphologie bei Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz. *Phlebol Proktol* 12:149
33. Franzeck UK, Bollinger A, Huch R, Huch A (1984): Transcutaneous oxygen tension and capillary morphologic characteristics and density in patients with chronic venous incompetence. *Circulation* 70:806
34. Franzeck UK, Schalch J, Jäger KA, Schneider E, Grimm J, Bollinger A (1999): Prospektive 12-Jahres-Verlaufsstudie über klinische und hämodynamische Folgen tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit niedrigem Risiko (Zürich-Studie). *WMW* 2/3/4: 78-84
35. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherly A (1986): Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* II: 1293-1296
36. George JE, Berry RE (1990): Noninvasive detection of deep venous thrombosis – a critical evaluation. *Am Surg* (2'90), p.76-78
37. Gjörres JE (1956): The incidence of venous thrombosis and its sequelae in certain districts of Sweden. *Acta Chir Scand* [Suppl] 206

38. Glazier RL, Corwell EB (1976): Randomized prospective trial of continuous vs. Intermittent heparin therapy. JAMA 236: 1365-1367
39. Grimm W, Schwieder G, Wagner T (1994): Tiefe Venenthrombose: Fibrinolytische Therapien im Vergleich. Die gelben Hefte 34: 116-123
40. Gross R, Hartl W, Kloss G, Rahn B (1960): Thrombolyse durch Infusionen hochgereinigter Streptokinase. Erfahrungen und Untersuchungen an den ersten 59 Kranken. Dtsch Med Wochenschr 98:2129.2141
41. Habscheid W (1998): Stellenwert der Duplexsonographie in der Beinvenendiagnostik. Dtsch Med Wochenschr 123: 1185-1190
42. Habscheid W, Landwehr P (1990): Diagnostik der akuten tiefen Beinvenenthrombose. Dtsch Med Wochenschr 114: 837-844
43. Habscheid W, Wilhelm T (1988): Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose durch Real-time-Sonographie. Dtsch Med Wochenschr 113 (15):586-591
44. Harenberg J, Huck K, Bartsch H (1990): Therapeutic application of subcutaneous low-molecular-weight heparin in acute venous thrombosis. Haemostasis 20, Suppl. 205-219
45. Häring R, Kania U, Kewitz A (1982): Tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose – Indikationen und Ergebnisse der operativen Behandlung. Dtsch Med Wochenschr 110 (27): 1089-1090
46. Hasler K, Magdalinski D (1984): Urokinase-Therapie tiefer Venenthrombosen. MMW 126: 122-124
47. Heinrich F (1990): Symposium Fibrinolysetherapie Nordkirchen
48. Heinrich U (1996): Ergebnisse der Nordbadischen Venen.Lyse Studie (NBVL). Randomisierte Prüfung der Wirkung von UHSK versus konventionell dosierter Streptokinase. Med Klin 91: 1-13
49. Himmelreich G, Riess H (1994): Die therapeutische Fibrinolyse. Die gelben Hefte 34: 97-104
50. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ et al (1985): Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med 102: 21-28

51. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D (1990): Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 322: 1260-1264
52. Jäger K (1987): Apparative Untersuchungen zur Diagnose der tiefen Venenthrombose. *Der Internist* 28: 299-307
53. Johnson AJ, McCarthy WR (1959): The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusions of streptokinase. *J Clin Invest* 38: 1627-1643
54. Jorpes JE (1955): One hundred years of research on blood coagulation leading to the present day anticoagulation therapy in thrombosis. In: Koller TH, Merz WR (eds) *Thrombose und Embolie: Referate der I. Int. Tagung, Basel 1954*. Schwabe, Basel
55. Kakkar VV, Flanc C, Howe CT, O'Shea M, Flute PT (1969): Treatment of deep vein thrombosis: a trial of heparin, streptokinase and arvin. *Br Med J* 1: 806-810
56. Klews PM (1993): Einführung in die farbcodierte Duplexsonographie (FKDS). In: Wolf KJ, Fobbe F. *Farbcodierte Duplexsonographie – Grundlagen und klinische Anwendung*; S. 1-13. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
57. Kline DL (1953): Purification and crystallization of plasminogen (profibrinolysin). *J Biol Chem* 204: 949-955
58. Krzywanek H J (1988): Vergleichende Untersuchung zur intermittierenden fibrinolytischen Behandlung akuter Phlebothrombosen mit Streptokinase und Urokinase in ultrahoher Dosierung. *Innere Medizin* 15
59. Leizorovicz A, Simmoneau G, Decousus H, Boissel JP (1994): Comparison of efficacy and safety of low molecular heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *Br Med J* 309: 648-651
60. Lensing AWA, Levi MM, Büller HR, Prandoni P, Vigo M, Agnelli G, Lupatelli L, Huisman MV, ten Cate JW (1990): Diagnosis of deep-vein thrombosis using an objective doppler method. *Annals of Int Med* Vol 113 (1): 9-13
61. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh L (1995): Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 155: 601-607
62. Leu HJ (1968): Spontanrekanalisation thrombotischer Venenverschlüsse in pathologisch-anatomischer Sicht. *Zentralbl. Phlebol Proktol* 7: 52

63. Leu HJ, Wenner A, Spycher M, Brunner U (1980): Ultrastrukturelle Veränderungen bei der Atrophie blanche. *Vasa* 9: 142
64. Lijnen HR, Hoef B van, Cock F de (1991): On the mechanism of fibrin-specific plasminogen activation by staphylokinase. *J Biol Chem* 266: 1182
65. Loo JC van de, Kriessmann A, Trübestein G: Controlled multicenter pilot study of urokinase, heparin and streptokinase in deep vein thrombosis. *Thromb Haem* 1983; 50: 660-663
66. Ludwig M (1998): *Angiologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
67. Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V, Budzynski AZ, Parulekar S, Kim JR, Edward N, Zahavi J, Algazy KM (1977): Quantitative venographic assessment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. *J Lab Clin Med* 89: 1018-1029
68. Marshall M (1987): Epidemiologie, Risikofaktoren, Komplikationen und Folgekosten peripherer Venenerkrankungen. *Herz und Gefäße* 7: 374-381
- 68.a Martin M, Fiebach BJO (Hrsg.): *Die Kurzzeitlyse mit ultrahoher Streptokinase. Dosierung zur Behandlung peripherer Arterien- und Venenverschlüsse*. Bern: Hans Huber, 1988
69. Mason R, Giron F (1982): Noninvasive evaluation of venous function in chronic venous disease. *Surgery*, Vol. 91 (3): 312-317
70. May R, Nissl R (1959): *Die Phlebographie der unteren Extremität*. Thieme, Stuttgart
71. Milstone H (1941): A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis. *J Immunol* 42: 109
72. Minar E, Ehringer H, Konecny U, Koppensteiner R, Ahmadi R (1987): Systemische Thrombolyse mit Urokinase bei akuter Venenthrombose. In: Ehringer H (Hrsg.) *Thrombolyse in der Inneren Medizin heute*. Socio medico Verlag, Gräfelfing
73. Minar E, Ehringer H, Marosi L: Thrombolyse mit Urokinase bei akuter Phlebothrombose. *Vasa* 1984; 13: 41-46
74. Morawitz P (1934): Thrombose. In: Koch E (Hrsg.): *Verh Dt Ges Kreisf-Forsch Steinkopff*, Dresden, S.80
75. Mudge M, Hughes LE (1978): The long term sequelae of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 65: 692

76. Neri Serneri GG, Gensini GF, Carnovali F, Rovelli F, Pirelli S, Fortini A (1987): Effectiveness of low-dose heparin in prevention of myocardial reinfarction. *Lancet* I: 937
77. Nicolaides A N (1994): La maladie veineuse chronique des membres inférieures. *Medicographia* Vol 16, N°2; Hrsg. V. ARTEM, Courbevoie France
78. Nicolaides A N (1994): The assessment of venous hemodynamics in chronic venous disease of the lower limb. *Medicographia*, Vol. 16 (2),
79. Nydick I, Rueggsegger P, Bouvier C, Hutter RY, Aberquez R (1961): Salvage of heart muscle by fibrinolytic therapy after experimental coronary occlusion. *Am Heart J* 61: 93-100
80. Partsch H (1984): Do we need firm compression stockings exerting high pressure? *Vasa* 13:52
81. Partsch H, Weidinger P, Mostbeck A, Olbert F, Denck H (1980): Funktionelle Spätergebnisse nach Thrombektomie, Fibrinolyse und konservativer Therapie von Bein – Beckenvenenthrombosen. *Vasa* 9:53
82. Quervain F de (1925): Thrombose et embolie post – opératoire. *Schweiz. Med Wochenschr* 22: 102
83. Raghavendra NB, Rosen RJ, Lam S, Riles T, Horii SC (1984): Deep vein thrombosis: Detection by high-resolution real-time ultrasonography. *Radiology* 152:789-793
84. Rettenmaier G, Seitz K (Hrsg.) (1992): Sonographische Differentialdiagnose Bd. 2, VCH-Verlagsgesellschaft 1992
85. Rudofsky G, Gutmann J, Althoff (Hrsg. Dr.-Ing. J. Gutmann): Apparative Gefäßdiagnostik mit Doppler, Duplex, Verschluß-Plethysmograph und Lichtreflex-Plethysmograph. *Eurasburger Berichte zu Themen der Angiologie und Kardiologie*
86. Ruland W O (Hrsg.) (1994): Dopplersonographische Diagnostik. 2. Erw. Auflage: 24-254, Dt. Ärzte-Verlag, Köln
87. Salzmann EW (1986): Venous thrombosis made easy. *N Engl J Med* 314:847
88. Sandler DA, Martin JF, Duncan JS, et al. (1984): Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography and venoscan with x-ray venogram. *Lancet* 2: 716-719



89. Scheffler P, Leipnitz G, Braun B, Jung F, Hamette D de la, Kramann B, Wenzel E (1988): Thrombus formation in deep venous thrombosis – a clinical approach to diagnosis and control of lysis efficacy. *International Angiology* Vol 7, No 3: 207-213
90. Schneider W, Wacker J (Hrsg.)(2.Aufl. 1985): *Kompendium der Phlebologie – Die chronische Veneninsuffizienz in Theorie und Praxis*. Universitätsdruckerei und Verlag Dr C. Wolf & Sohn, München
91. Schönhofer B, Bundschu HD, Wolf K, Grehn S (1992): Farbcodierte Duplexsonographie im Vergleich zur Phlebographie bei tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose. *Med. Klinik* 87: 172-178 (Nr.4)
92. Schulman S, Granqvist S, Juhlin-Dannfelt A, Lockner D (1986): Long-term sequelae of acute venous thrombosis treated with heparin or low-dose streptokinase. *Acta Med Scand* 219:349-357
93. Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A: The Duration of Oral Anticoagulation after Deep Vein Thrombosis – A randomized study. *Acta Med Scand* (1985) 217: 547-552
94. Schulman S: Treatment of deep vein thrombosis. In: *Pharmacological treatment of venous thromboembolism*. National board of health and welfare drug information committee, Sweden; 1988: 71-100
95. Seaman AJ, Common HH, Rösch J, Dotter CT, Porter JM, Lindell TD, Lawler WL, Schlueter WJ (1976): Deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin: a randomized study. *Angiology* 27: 549
96. Seifried E (1990): Was ist gesichert in der fibrinolytischen Therapie tiefer venöser Thrombosen? *Der Internist* 31: 689-697
97. Seifried E (1993): Tiefe venöse Thrombosen – etablierte Behandlungsverfahren und neue Trends. *Z Kardiologie* 82: Suppl. 2, 49-59
98. Seivitt S (1978): Pathology of deep vein thrombi. In: Bergan JJ, Yao JST (eds.): *Venous problems*, p.257, Chicago 1978
99. Sherry S, Lindemeyer RI, Fletcher AP, Alkjaersig N (1959): Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. *J Clin Invest* 38: 810-822
100. Sherry S, Tillett WS, Read CT (1950): The use of streptokinase- streptodornase in the treatment of hemothorax. *J Thorac Surg* 20: 393-417

101. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS (1996): Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of meta- analysis. *Am J Med* 100 (3): 269-277
102. Sosada M E, Gulba D C: Stellenwert der Labordiagnostik bei Thrombolysetherapie. *Innere Medizin* 48 (1993): 289-295
103. Stiegler H, Arbogast H, Ness S, Halder A, Grau A, Riess H (1991): Thrombectomy, Lysis or Heparin Treatment: Concurrent Therapies of Deep Ven Thrombosis: Therapy and Experimental Studies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis – Vol. 15, No 3*: 250-258
104. Strandness DE Jr., Sumner DS (1972): Ultrasonic velocity detector in the diagnosis of thrombophlebitis. *Arch Surg* 104: 180-183
105. Strandness DE, Langlois Y, Cramer M, Randlett A, Thiele BI (1983): Long-term sequelae of calf vein thrombosis. *JAMA* 250: 1289-1292
106. Straub H, Ludwig M (1992): Periphere Venen. In: *Der Doppler-Kurs – Doppler-Sonographie der peripheren Arterien und Venen (Grundkurs)*. 2.überarb. Auflage , S.921-930. W.Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York
107. Theiss W (1990): Die Lysetherapie akuter venöser Thrombosen. *Langenbecks Arch Chir [Suppl II]*: 443
108. Theiss W (1991): Periphere Thrombolyse. *Der Internist* 23: W 117-123
109. Theiss W (1992): Thrombolysetherapie tiefer Beinvenenthrombosen – Indikationsstellung, Behandlungsverfahren. *Der Internist* 33: 225-231;
110. Theiss W, Hofer E, Kriessmann A, Lutilsky L, Sauer E, Wirtzfeld A (1980): Tiefe Venenthrombosen: Streptokinase – Behandlung mit angepaßter Erhaltungsdosis. *Med Klin* 75: 580-586
111. Theiss W, Wirtzfeld A, Fink U, Maubach P (1983; January): The success rate of fibrinolysis therapy in fresh and old thrombosis of the iliac and femoral veins. *Angiology*, p. 61-69
112. Thiele C, Theiss W, Kurfürst-Seebauer R (1989): Langzeitergebnisse nach fibrinolytischer Behandlung tiefer Venenthrombosen im Becken-Bein-Bereich. *Vasa* 18: 48
113. Thiery L (1991): The importance of gastrocnemial vein insufficiency. *Phlebol Digest* 2 (3): 3-6

114. Thiery L (1992): Physiology of the muscular veins; Volume 1: 82. Clinical symptoms of insufficient calf veins; Volume 2:319. In Phlebology, Montreal
115. Tillett WS, Garner RL (1933): The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J Exp Med 58: 485-502
116. Tillett WS, Sherry S (1949): The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrous, purulent and sanguinous pleural exsudations. J Clin Invest 28: 173-190
117. Tillett WS, Sherry S, Christensen LR, Johnson A, Hazelhurst G (1950): Streptococcal enzymatic debridement. Ann Surg 131: 12-22
118. Tilsner V (1981): Therapie der venösen Thrombose mit Antikoagulantien und Fibrinolyse. In: Der Krankenhausarzt 54: 677-680
119. Tilsner V (1984): Klinische Erfahrungen bei der Urokinase – Behandlung. Drug Res 34: 55-61
120. Trübestein G (1986): Therapie der tiefen Beinvenenthrombose. Dtsch Med Wochenschr 111: 591
121. Trübestein G, Brecht T, Etzel F (1979): Ergebnisse der fibrinolytischen Therapie mit Urokinase bei älteren Phlebothrombosen. Dtsch Med Wochenschr 1104 (35): 1241-1242
122. Trübestein G, Trübestein R, Wilgalis M, Popov S, Harder T (1986): Die fibrinolytische Therapie mit Streptokinase und Urokinase bei tiefer Venenthrombose. Med Klinik 81: 79-84
123. Virchow R (1856): Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt
124. Virchow R (1858): Die Cellularpathologie – 20 Vorlesungen. Berlin
125. Wagner T (1993): Stellenwert der Thrombolysetherapie bei tiefen Venenthrombosen. Aus: Innere Medizin 48 324-331
126. Weidmann B, Jansen W, Burkhard F, Tauchert M (1999): Lysetherapie bei tiefen Beinvenenthrombosen. Med Klin 94: 140-149
127. Wenner A, Leu HJ, Spycher M, Brunner U (1980): Ultrastructural changes of capillaries in chronic venous insufficiency. Exp Cell Biol 48:1
128. White R, McGahan JP, Daschbach MM, Hartling RP (1989): Diagnosis of deep vein thrombosis using doppler ultrasound. Ann Intern Med Vol 111: 297-304

129. Widmer LK, Brandenburg E, Schmitt HE, Widmer MT, Voelin R, Zemp E, Madar G (1985): Zum Schicksal des Patienten mit tiefer Venenthrombose. Dtsch Med Wochenschr 110 (25): 993-997
130. Widmer LK, Brandenburg E, Widmer MT, Schmitt HE, Duckert F, Ritz R, Marbet G (1982): Late sequelae of deep venous thrombosis. Int Angiol 1: 31
131. Widmer LK, Madar G, Schmitt HE, Duckert F, Da Silva MA, Müller G (1974): Heparin oder Thrombolyse in der Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose. Vasa 3: 422-432
132. Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, da Silva A (1981): Venen-, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen. Prospektiv-epidemiologische Untersuchung. Basler Studie I-III 1959-1978. Huber, Bern Stuttgart Wien
133. Wuppermann T (1986): Varizen, Ulcus cruris und Thrombose. Springer 1986, 5. Auflage. Berlin Heidelberg New York Tokio
134. Zilliacus H (1946): On the specific treatment of thrombosis and pulmonary embolism with anticoagulants, with particular reference to postthrombotic sequelae: Results of 5 years treatment of thrombosis and pulmonary embolism at a series of swedish hospitals during years 1940-1945. Acta Med Scand [Suppl.] 171
135. Zimmermann R, Harenberg J, Mörl H, Kuhn HK, Wahl P, Gerhardt P (1982): Thrombolytische Therapie der tiefen Beinvenenthrombose mit Urokinase. Klin Wschr 60: 489-496
136. Zimmermann R, Seifried E, Schramm W, Haarmann W, Bluhmki E (1991): rt-PA thrombolysis of deep vein thrombosis with different dosages. Results of a prospective multicenter study. Thromb Haemost 65: 1132

## **7. Verzeichnis akademischer Lehrer**

### **Ruhr-Universität Bochum**

1. Andres: Makroskopische Anatomie (21.10.1991-12.02.1992)
2. Andres: Mikroskopische Anatomie (19.04.1992-12.07.1992)
3. Morgenroth: Allgemeine Pathologie (12.10.1992-12.02.1993 und 19.04.1993-16.07.1993)
4. Braunsfurth: Physik für Mediziner (04.02.1991-01.03.1991)
5. Eysel: Seminar Physiologie (22.04.1992-09.07.1992)
6. Hanstein: Einführung in die klinische Medizin (28.10.1991-12.02.1992)
7. Heilmeyer: Biochemie (21.04.1992-16.07.1992)
8. Heuser: Radiologie einschl. Strahlenschutzkurs (12.10.1992-12.02.1993 und 19.04.1993-16.07.1993)
9. Holldorf: Berufsfelderkundung (08.10.1990-08.02.1991)
10. Holldorf: Seminar Biochemie (15.04.1991-13.07.1991)
11. Kalisch: Biologie für Mediziner (16.10.1990-15.01.1991)
12. Krieg: Klinische Chemie und Hämatologie (14.10.1992-12.02.1993)
13. Krüskemper: Medizinische Psychologie (SS 1991)
14. Laubenthal: Akute Notfälle und erste ärztliche Hilfe (19.04.1993-16.07.1993)
15. Müller: Medizinische Terminologie (08.10.1990-09.02.1991)
16. Opferkuch: Mikrobiologie und Immunologie (12.10.1992-12.02.1993)
17. Peskar: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie (19.04.1993-16.07.1993)
18. Plath: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (11.10.1993-11.02.1994)
19. Röskenbleck: Physiologie (23.04.1992-09.07.1992)
20. Rückmann: Biomathematik für Mediziner (19.04.1993-16.07.1993)
21. Sehrt-Ricken: Allgemeinmedizin (11.10.1993-11.02.1994)
22. Veh: Seminar Anatomie (14.10.1991-15.02.1992)
23. Voigtmann: Allgemeine klinische Untersuchungen in den operativen und nicht-operativen Stoffgebieten (12.10.1992-12.02.1993 und 19.04.1993-16.07.1993)

### **Philipps-Universität Marburg**

1. Kroll: Augenheilkunde (18.04.1995-22.07.1995)
2. Arnold: Innere Medizin I und II (18.10.1993-19.02.1994 und 17.04.1994-14.07.1994)
3. Bode: Spezielle Pharmakologie (18.04.1994-16.07.1994)
4. Engel: Ökologisches Stoffgebiet (18.04.1995-22.07.1995)
5. Eschenbach: Kinderheilkunde (18.04.1994-16.07.1994)
6. Griss: Orthopädie (17.10.1994-18.02.1995)

7. Happle: Dermatologie (18.04.1994-16.07.1994)
8. Huffmann: Neurologie (17.10.1994-18.02.1995)
9. Krieg: Psychiatrie (17.10.1994-18.02.1995)
10. Lennartz: Notfallmedizin (18.04.1994-16.07.1994)
11. Pohlen: Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (26.04.1994-05.07.1994)
12. Riedmiller: Urologie (18.04.1994-16.07.1994)
13. Schulz: Frauenheilkunde und Geburtshilfe (17.04.1994-18.02.1994)
14. Thomas: Spezielle Pathologie (18.04.1994-16.07.1994)
15. Welzel: Chemie für Mediziner (16.01.1991-20.02.1991)
16. Zelder: Chirurgie I und II (18.10.1993-19.02.1994 und 18.04.1994-16.07.1994)

**Praktisches Jahr:**

**Städt. Kliniken Kassel (Akad. Lehrkrankenhaus der Philipps-Universität Marburg)**

1. 1.Tertial: Hirschmann: Innere Medizin (22.04.1996-11.08.1996)
2. 2.Tertial: Rummel: Gynäkologie und Geburtshilfe (12.08.1996-01.12.1996)
3. 3.Tertial: Raible: Chirurgie (02.12.1996-23.03.1997)

### Danksagung

Bei allen am Entstehen der vorliegenden Arbeit Beteiligten möchte ich mich herzlich bedanken:

Insbesondere bei Herrn Prof. Dr. med. J. A. Schmidt-Lucke für die Anregung zur Planung und Durchführung der Arbeit, für seine sorgfältige methodische Anleitung bei den apparativen Untersuchungen, sowie besonders dafür, daß er als ständiger Ansprechpartner bei bestehenden Problemen stets mit konstruktiver Kritik zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Den Mitarbeitern der Poliklinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Marburg danke ich für die gute Zusammenarbeit.